

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

Escuela Politécnica Superior

Departamento de Electrónica



Tesis doctoral

**CONTRIBUCIÓN AL ANÁLISIS DE REGISTROS
DE ELECTORRETINOGRFÍA MULTIFOCAL
PARA DETECCIÓN PRECOZ DE GLAUCOMA**

Juan Manuel Miguel Jiménez

2012

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

Escuela Politécnica Superior

Departamento de Electrónica



Tesis doctoral

**CONTRIBUCIÓN AL ANÁLISIS DE REGISTROS
DE ELECTORRETINOGRFÍA MULTIFOCAL
PARA DETECCIÓN PRECOZ DE GLAUCOMA**

Autor: Juan Manuel Miguel Jiménez

Directores: Luciano Boquete Vázquez
Román Blanco Velasco

A mi familia

Abstract

Glaucomatous optic neuropathy is one of the most prevalent chronic eye diseases, affecting 5 % of the world population between 40 and 60 years, and causing irreversible blindness in the patient. This is the reason that prioritizes early detection of the disease by means of sensitive and objective diagnostic methods. Current techniques used in clinic are subjective and globally show the status of the patient's retina. Visual examination by the physician (tonometry, automated perimetry, etc.) is often carried out, so it does not show signs of glaucomatous retina in early stages of the disease. Some of these techniques, such as perimetry, provide results that depend on the subjective perception of the patient.

The three characteristics that traditionally defined the presence of glaucoma in a subject were: increased intraocular pressure, changes in the optic disc and visual field defects. More recently, it has been shown that there can be a significant loss of retinal ganglion cells and optic nerve fibers, before any signs of functional loss appear in the conventional visual campimetry test. Other studies have shown that although elevated intraocular pressure is one of the main risk factors for glaucoma, glaucomatous eyes not always have shown a high pressure. Some subjects also can tolerate a higher intraocular pressure before the loss of nerve fibers by glaucoma occurs. Therefore, the presence of elevated intraocular pressure alone is not sufficient for the diagnosis of glaucoma.

The multifocal electroretinogram (mfERG) is a novel technique that can provide objective information and a sensitivity map of the retina, with a high topographic resolution. However, by using the parameters that are currently being studied with the multifocal technique, i.e., amplitudes and latencies of the retinal response, it is not possible to discriminate the response of the inner layers of the retina, especially involved in the glaucoma process. In this thesis, signals from mfERG records are studied, using various mathematical techniques not applied so far in this clinical field. These techniques are the advanced morphological analysis of signals and the wavelet transform, including its continuous, discrete and wavelet packet versions. Through the morphological analysis it is possible to extract a large set of parameters from mfERG signals, which allows a better characterization of the retinal response, and then classify them as healthy or glaucomatous using a neural network. Moreover, the application of the wavelet transform to these mfERG records allows us to obtain a set of markers for glaucoma, in the presence of subtle frequency changes in early stages. In all of the cases, the sensitivity and specificity values obtained are higher than those obtained with the traditional techniques used in the clinical setting.

Resumen

La neuropatía óptica glaucomatosa es una de las enfermedades oftalmológicas crónicas que más prevalecen, afectando al 5 % de la población mundial entre 40 y 60 años, llegando a causar ceguera irreversible en el paciente. Este es el motivo por el que se prioriza la detección precoz de la enfermedad mediante métodos de diagnosis sensibles y objetivos. Las técnicas actuales utilizadas en la clínica, muestran el estado retiniano del paciente de forma global, subjetiva, y estudiada visualmente por el facultativo (tonometría, perimetría automatizada, etc.), por lo que no muestran indicios glaucomatosos sobre la retina en fases iniciales de la enfermedad. Algunas de estas técnicas, como la campimetría, proporcionan resultados subjetivos que dependen de la percepción del propio paciente.

Las tres características que tradicionalmente definían la presencia de glaucoma en un sujeto eran: una presión intraocular aumentada, cambios en la papila óptica y defectos en el campo visual. Más recientemente, se ha demostrado que puede haber una pérdida importante de células ganglionares de la retina y fibras nerviosas ópticas, antes de que aparezcan signos de pérdida funcional en la prueba de campo visual convencional. Otros estudios han revelado que aunque una presión intraocular elevada es uno de los principales factores de riesgo para el glaucoma, no todos los ojos glaucomatosos muestran tener una presión elevada. Algunos sujetos también pueden tolerar una presión intraocular mayor antes de que se produzca la pérdida de fibras nerviosas por glaucoma. Por lo tanto, la presencia de una presión intraocular elevada por sí sola no es suficiente para el diagnóstico de glaucoma.

El electrorretinograma multifocal (mfERG) es una técnica novedosa que puede proporcionar información objetiva de la retina y un mapa de sensibilidades de la misma, con una resolución topográfica elevada. Sin embargo, mediante la utilización de los parámetros que actualmente se estudian con la técnica multifocal, amplitudes y latencias de la respuesta retiniana, no es posible discriminar la respuesta de las capas internas de la retina, especialmente involucradas en el proceso del glaucoma. En esta tesis se estudian las señales procedentes de registros mfERG, utilizando diversas técnicas matemáticas hasta ahora no aplicadas en este campo clínico. Estas técnicas son el análisis morfológico avanzado de las señales y la transformada wavelet, incluyendo su versión continua, discreta y de paquetes wavelet. Mediante el análisis morfológico es posible extraer un conjunto numeroso de parámetros sobre las señales mfERG, que permita una mejor caracterización de la respuesta retiniana, para luego clasificarlas como sanas o glaucomatosas con ayuda de una red neuronal. Por otra parte, la aplicación de la transformada wavelet a estos registros mfERG nos permite obtener una serie de marcadores de presencia de glaucoma, ante cambios frecuenciales sutiles en estadios precoces. En todos los casos, los valores de sensibilidad y especificidad que se obtienen son superiores a los conseguidos con las técnicas tradicionales utilizadas en el entorno clínico.

Agradecimientos

Agradezco a mis co-directores de tesis, Luciano Boquete y Román Blanco, la oportunidad de realizar este trabajo. Gracias a Román por todas las colecciones de registros de numerosos pacientes que nos ha aportado y por su apoyo en la parte científico-médica.

En cuanto a Luciano, es difícil enumerar todos los aspectos en los que me ha ayudado. Le doy las gracias por su gran ayuda y trabajo en cada pequeño detalle de la tesis, su apoyo y actitud positivos para seguir adelante cada vez que se cerraba una puerta y, en definitiva, haber hecho posible este trabajo.

Agradezco a Sergio Ortega su enorme trabajo con Matlab y por la aportación de sus numerosas ideas y horas de dedicación.

Muestro mi gratitud al Grupo de Ingeniería Biomédica (GIB) del Departamento de Electrónica por todos sus medios, humanos y materiales, que han puesto a mi disposición durante toda mi formación investigadora.

Gracias al Departamento de Electrónica y a la Universidad de Alcalá por todo su apoyo en múltiples aspectos.

También le doy las gracias a mi familia por su paciencia a lo largo de estos años.

Publicaciones y congresos

Lista de publicaciones internacionales

1. J. M. Miguel, L. Boquete, S. Ortega, C. Alén Cordero, R. Barea, and R. Blanco. mfERG_LAB: Software for processing multifocal electroretinography signals. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 108(1):377–387, 2012.
2. Luciano Boquete, Juan Manuel Miguel-Jiménez, Sergio Ortega, José Manuel Rodríguez Ascariz, C. Pérez-Rico, and Roman Blanco. Multifocal electroretinogram diagnosis of glaucoma applying neural networks and structural pattern analysis. *Expert Systems with Applications*, 39(1):234–238, 2012.
3. Juan M. Miguel-Jiménez, Sergio Ortega, Luciano Boquete, José M. Rodríguez-Ascariz, and Román Blanco. Multifocal ERG wavelet packet decomposition applied to glaucoma diagnosis. *BioMedical Engineering OnLine*, 10:37, 2011.
doi: 10.1186/1475-925X-10-37.
4. J. M. Miguel-Jiménez, L. Boquete, S. Ortega, J. M. Rodríguez-Ascariz, and R. Blanco. Glaucoma detection by wavelet-based analysis of the global flash multifocal electroretinogram. *Medical Engineering & Physics*, 32(6):617–622, Jul 2010.
5. J.M. Miguel-Jiménez, S. Ortega, I. Artacho, L. Boquete, J.M. Rodríguez-Ascariz, P. De La Villa, and R. Blanco. Wavelet-Based and Morphological Analysis of the Global Flash Multifocal ERG for Open Angle Glaucoma Characterization. *CCIS (Communications in Computer and Information Science)*, 52:74–84, 2010.
6. J. M. Miguel-Jiménez, S. Ortega, L. Boquete, J. M. Rodríguez-Ascariz, and R. Blanco. Multifocal electroretinography: structural pattern analysis and early glaucoma detection. *Electronics Letters*, 45(22):1113–1115, 2009.

Premios

1. Sergio Ortega Recuero, Juan Manuel Miguel Jiménez, Luciano Boquete Vázquez, José Manuel Rodríguez Ascariz, Román Blanco Velasco. Detección Precoz Automatizada de Glaucoma, Utilizando Análisis Morfológico Estructural y Transformada Wavelet de las Señales Multifocal ERG. *Premios Fundación 3M a la Innovación 2009*.
2. Sergio Ortega Recuero, Juan Manuel Miguel Jiménez, Luciano Boquete Vázquez, Román Blanco Velasco. Detección precoz de glaucoma mediante análisis CWT y redes neuronales sobre multifocal ERG. Ganadores del premio especial *Fundación ORANGE*, en el *IX Certamen Arquímedes*. Murcia, 2010.

Capítulos en libros

1. R. Blanco, J.M. Miguel Jiménez, C. Pérez-Rico, I. Pinilla, I. Puertas, M. Roldán, S. Ortega, L. Boquete, P. de la Villa. La tecnología multifocal: electrorretinografía multifocal y potenciales evocados visuales multifocales. Técnica, indicaciones clínicas e investigación aplicada (capítulo 10 del libro 'Aplicaciones clínicas de la electrofisiología ocular', pp. 197–222), editado por: *Sociedad Española de Oftalmología, editorial: INGENIO*. Madrid, 2011. ISBN: 978-84-89085-47-3.

Lista de congresos internacionales

1. J. M. Miguel-Jiménez, L. Boquete, S. Ortega, J. M. Rodríguez-Ascariz, L. de Santiago, A. Fernández, R. Blanco. Multifocal ERG signal analysis using structural pattern and wavelet packet analysis. In *Proceedings of the 7th International Workshop on Biosignal Interpretation (BSI2012)*, pages 201–204. Como (Italy), July 2012.
2. J. M. Miguel-Jiménez, S. Ortega Recuero, L. Boquete Vázquez, J. M. Rodríguez-Ascariz, R. Blanco Velasco. Glaucoma detection by morphological analysis of multifocal ERG records. In *Proc. 5th Iberian Conf. Information Systems and Technologies (CISTI)*, pages 1–5, 2010. Santiago de Compostela. ISBN: 978-989-96247-3-3.
3. Juan Manuel Miguel-Jiménez, Sergio Ortega, Irene Artacho, Luciano Boquete, J. M. Rodríguez, Pedro de la Villa, and Román Blanco. Multifocal electroretinography - early detection of glaucoma based on wavelets and morphological analysis. In *BIODEVICES*, pages 17–23, Porto (Portugal), 2009.

4. J. M. Miguel, S. Ortega, L. Boquete, P. De la Villa, R. Blanco. Glaucoma detection by Wavelet-Based Analysis of the Global Flash Multifocal Electroretinogram. In *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering (WC 2009)*. Munich (Germany), September 2009. ISBN 978-3-642-03897-6. ISSN 1680-0737.
5. J. M. Miguel Jiménez, R. Blanco Velasco, L. Boquete Vázquez, J.M. Rodríguez Ascariz, P. De la Villa Polo, I. Artacho Huertas, S. Ortega Recuero. Electrorretinografía Multifocal. Extracción de Características Mediante Transformada Wavelet. *CISTI 2008*. Porto (Portugal), Junio 2008. ISBN: 978-84-612-4476-8.
6. J.M. Miguel Jiménez, R. Blanco Velasco, L. Boquete Vázquez, J.M. Rodríguez Ascariz, P. De la Villa Polo. Multifocal Electroretinography, Glaucoma Diagnosis by Means of the Wavelet Transform. *IEEE Canadian Conference on Electrical and Computer Engineering (CCECE)*. Canada, May 2008. ISBN: 978-1-4244-1643-1, ISSN: 0840-7789.
7. J. M. Miguel Jiménez, R. Blanco Velasco, L. Boquete Vázquez , J. M. Rodríguez Ascariz, P. De la Villa Polo. Electrorretinografía Multifocal. Técnicas y Aplicaciones. *Conferencia Ibérica de Sistemas y Tecnologías de la Información (CISTI)*. Porto (Portugal), junio 2007. ISBN 978-972-8830-88-5.

Lista de publicaciones nacionales

1. J. M. Miguel Jiménez, L. Boquete, J. M. Rodríguez Ascariz, S. Ortega Recuero, R. Cambralla Diana. Análisis de señales biomédicas mediante PCA e ICA. *Mundo Electrónico*, 427:36–39, abril 2011. ISSN: 0300-3787.
2. J. M. Miguel Jiménez, R. Blanco Velasco, L. Boquete Vázquez, J. M. Rodríguez Ascariz, P. De La Villa Polo. Electrorretinografía Multifocal. Panorámica de Métodos y Técnicas. *Mundo Electrónico*, 393:32–36, enero 2008. ISSN: 0300-3787.

Lista de congresos nacionales

1. S. Ortega Recuero, J.M. Miguel Jiménez, L. Boquete Vázquez, J.M. Rodríguez Ascariz, R. Blanco Velasco. Análisis mediante ERG multifocal de la función del nervio óptico en pacientes con glaucoma unilateral. *Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB)*. Cádiz, noviembre 2009. ISBN: 978-84-608-0990-6.

2. S. Ortega Recuero, J. M. Miguel Jiménez, I. Artacho Huertas, L. Boquete Vázquez, J.M. Rodríguez Ascariz, P. De la Villa Polo, R. Blanco Velasco. Caracterización del mfERG en detección precoz del Glaucoma, basado en Wavelets, Redes Neuronales y Análisis Morfológico. *Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB)*. Valladolid, noviembre 2008. ISBN: 978-84-691-3640-9.
3. I. Artacho, J. M. Miguel, S. Ortega, L. Boquete, J. M. Rodríguez, P. De la Villa, R. Blanco. Interfaz gráfico orientado al estudio y procesado del mfERG. *Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB)*. Valladolid, noviembre 2008. ISBN: 978-84-691-3640-9.

Conferencias

1. J.M. Miguel Jiménez, S.Ortega, L.Boquete, J.M. Rodríguez, R.Blanco. ELECTRO-RETINOGRFÍA MULTIFOCAL. Extracción de Características Mediante la Transformada Wavelet. Ponente invitado a las *VI Jornadas de Convergencia Ciencia y Tecnología de la Fundación VODAFONE España*. 26–30 Abril, 2010. EPS Universidad de Alcalá.

Índice general

Abstract	II
Resumen	IV
Publicaciones y congresos	X
Índice general	XI
1. Introducción	1
1.1. Introducción	3
1.1.1. Problemática y líneas de trabajo existentes	3
1.1.2. Contenido de la tesis	4
2. Estructura del Ojo Humano y Valoración de la Función Visual	7
2.1. Introducción	9
2.2. Estructura del Ojo Humano	9
2.2.1. Capa Fibrosa	9
2.2.2. Capa del Pigmento Vascular	10
2.2.3. Retina	10
2.2.4. Nervio Óptico	13
2.3. Glaucoma de Ángulo Abierto	13
2.4. Valoración de la Función Visual	15
2.4.1. El Campo Visual	15
2.4.2. Perimetría	15
2.4.2.1. Estrategias de Examen Cinético	16
2.4.2.2. Estrategias de Examen Estático	16
2.5. Resumen	16
3. Electrofisiología Visual: Electrorretinografía Multifocal	19
3.1. Introducción	21
3.2. Electrorretinografía	21

3.3. Electrorretinograma de patrón (pERG)	21
3.4. Potenciales Evocados Visuales Corticales	22
3.5. Electrorretinografía Multifocal	22
3.5.1. mfERG Estándar	24
3.5.1.1. Obtención del Kernel de Primer Orden	29
3.5.1.2. Obtención del Kernel de Segundo Orden	32
3.5.1.3. La secuencia-m	33
3.5.2. Otros Paradigmas de Estimulación	35
3.5.3. Aplicaciones Clínicas y Limitaciones de la mfERG	42
3.5.3.1. Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)	43
3.5.3.2. Retinopatía Diabética	43
3.5.3.3. Retinosis Pigmentosa	43
3.5.3.4. Glaucoma Primario de Ángulo Abierto	44
3.5.4. Estado del arte en el análisis de señales mfERG	45
3.6. Resumen	47
4. Herramientas Matemáticas y Estadísticas	49
4.1. Introducción	51
4.2. Transformada Wavelet Continua	51
4.3. Transformada Wavelet Discreta	60
4.3.1. Pares de Wavelets Biortogonales	67
4.4. Paquetes Wavelet	69
4.5. Redes Neuronales SLFN	71
4.6. Redes Neuronales de Base Radial	74
4.7. Algoritmo ELM (Extreme Learning Machine)	76
4.8. Herramientas Estadísticas	78
4.8.1. Sensibilidad, Especificidad y Tabla de Contingencia	78
4.8.2. Valores Predictivos VPP y VPN	79
4.8.3. Cocientes de Probabilidad CP+ y CP-	80
4.8.4. Curva ROC	80
4.8.5. Valor P y Test de Fisher	81
4.9. Resumen	83
5. Adquisición y Preparación de los Registros Multifocales	85
5.1. Introducción	87

5.2. Selección y Preparación de los Sujetos	87
5.3. Adquisición de las Señales ERG Multifocales	88
5.4. Resumen	92
6. Análisis Morfológico Avanzado de Registros mfERG	95
6.1. Introducción	97
6.2. Métodos	97
6.2.1. Base de Datos de Registros	97
6.2.2. Extracción de Características	98
6.2.3. Variabilidad Intersectorial	99
6.2.4. Estrategia de Entrenamiento y Clasificación	103
6.3. Resultados	105
6.3.1. Análisis por Cuadrantes	105
6.3.2. Análisis por Sectores y Clasificación Mediante Redes Neuronales . .	106
6.4. Discusión	107
7. Análisis mediante DWT de Registros mfERG	111
7.1. Introducción	113
7.2. Métodos	113
7.2.1. Base de Datos de Registros	113
7.2.2. Descomposición de Registros mediante la Transformada Wavelet Discreta	114
7.3. Resultados	114
7.4. Discusión	118
8. Extracción de Marcadores de Glaucoma en los Registros mfERG me- diante Paquetes Wavelet	121
8.1. Introducción	123
8.2. Métodos	123
8.2.1. Base de Datos de Registros	123
8.2.2. Análisis de los Registros mediante Paquetes Wavelet	124
8.3. Resultados	125
8.4. Discusión	129
9. Análisis del mfERG mediante la Transformada Wavelet Continua	131
9.1. Introducción	133

9.2. Métodos	133
9.2.1. Base de Datos de Registros	133
9.2.2. Elección de la Wavelet de Análisis CWT	134
9.2.3. Análisis CWT de los Registros	137
9.2.4. Extracción de Coeficientes Wavelet	137
9.2.5. Clasificación mediante Redes RBN	138
9.3. Resultados	141
9.4. Discusión	142
10.Comparación entre métodos	145
10.1. Introducción	147
10.2. Métodos	147
10.3. Resultados	147
10.4. Discusión	148
11.Conclusiones generales y trabajo futuro	151
11.1. Introducción	153
11.2. Conclusiones generales	153
11.3. Trabajo futuro	154
Bibliografía	157

Índice de figuras

2.1. Sección axial del ojo humano	10
2.2. Capas celulares de la retina	11
2.3. Imágenes de la retina humana (izquierda) y la retina de un mono (derecha), obtenidas con microscopía confocal y cedidas por el doctor Nicolás Cuenca (http://www.retinalmicroscopy.com).	11
2.4. Variación en la densidad de conos y bastones con la excentricidad.	12
2.5. Imagen de fondo de ojo de la retina humana	13
3.1. Colocación de los electrodos en el ERG y en el mfERG	24
3.2. Diagrama esquemático de un sistema de electrorretinografía multifocal. . .	25
3.3. Estímulos mfERG de 61 (izda.), 103 (centro) y 241 (dcha.) hexágonos. . . .	26
3.4. Forma de onda típica de una respuesta mfERG de primer orden y sus orígenes. 27	
3.5. Ejemplos de arrays de trazos con 61 elementos (A) y con 103 elementos (B), así como sus densidades de respuesta 3D asociadas (C y D).	28
3.6. Obtención de los kernels de primer orden.	30
3.7. Ejemplo de extracción de la respuesta local de un hexágono (kernel k1). Estímulos visualizados en siete frames consecutivos (arriba). Extracción de la respuesta del primer área hexagonal por correlación.	31
3.8. Obtención del primer corte del kernel de segundo orden	33
3.9. Generación de una secuencia-m de 15 bits a partir del polinomio $x^4 + x + 1$. 36	
3.10. Decimación de la secuencia-m de 4 bits generada en la figura 3.9, 101011001000111. La secuencia va rellenando las filas de izquierda a derecha, como muestra la primera iteración del panel izquierdo.	37
3.11. Secuencia de estimulación mfERG de flash global. Los valores de luminancia que aparecen sólo representan un ejemplo típico.	38
3.12. Respuesta típica obtenida para una estimulación mfERG de flash global. .	39
3.13. Secuencia de estimulación mfERG de doble flash global (arriba) para un hexágono determinado y la respuesta evocada (abajo).	40

3.14. (A) Secuencia de estimulación de flash global, donde la diferencia de energía lumínica (B) entre los hexágonos encendidos y apagados del frame multifocal ($L_{\text{máx}} - L_{\text{mín}}$), en cuatro sesiones de registro diferentes con el mismo paciente, se configuraron con distintos valores.	41
4.1. Diferencias existentes entre cada uno de los principales métodos de análisis de señales (extraído de Mathworks, 1997).	52
4.2. Comparación entre una senoide (base del análisis de Fourier) y una wavelet.	53
4.3. Descomposición de una señal en sus wavelets constituyentes.	54
4.4. Representación gráfica de los pasos realizados para el cálculo de los coeficientes Wavelet durante la CWT.	56
4.5. Representación gráfica de la transformada Wavelet resultante de dos ondas senoidales combinadas. (a) Señal resultante de la combinación de dos senoides de períodos p_1 y p_2 , donde $p_2 = p_1/5$. (b) Gráfica de contornos de los coeficientes resultantes de la transformación wavelet $C(a, b)$ de la forma de onda en (a). (c) Gráfica de contorno y superficie isométrica de $C(a, b)$	58
4.6. Ejemplo de varios tipos de wavelets madre.	60
4.7. Localización de las wavelets discretas en un gráfico tiempo-escala diádico.	61
4.8. Espectro wavelet resultante del escalado en el tiempo de la wavelet madre.	62
4.9. Filtros de espejo en cuadratura. Las respuestas de este tipo de filtros son simétricas entre sí en torno a la frecuencia mitad.	63
4.10. Proceso de la descomposición Wavelet multinivel.	64
4.11. Proceso de la reconstrucción Wavelet multinivel.	65
4.12. Ejemplo de descomposición DWT a nivel siete.	68
4.13. Funciones de descomposición y reconstrucción, y coeficientes de sus filtros asociados para la <i>bior3.1</i>	69
4.14. Respuestas de los filtros de descomposición (azul) y reconstrucción (rojo) correspondientes a la wavelet <i>db6</i>	70
4.15. Respuestas de los filtros de descomposición (azul) y reconstrucción (rojo) correspondientes a la wavelet <i>bior3.1</i> . Los trazos continuos de color negro corresponden a la respuesta global, descomposición seguida de reconstrucción, de las ramas paso alto y paso bajo. El trazo discontinuo de color negro corresponde a la respuesta global obtenida con la suma de las dos ramas.	70
4.16. Ejemplo de un árbol de descomposición en paquetes wavelet de nivel tres.	71
4.17. Ejemplo de arquitectura de una SLFN con tres entradas, cuatro nodos ocultos y un nodo de salida.	73
4.18. Detalle de la estructura interna correspondiente a un nodo oculto.	73
4.19. Estructura interna de un nodo oculto, para el caso de una RBN.	75
4.20. Curva ROC.	81

4.21. Posibles combinaciones de frecuencias con los mismos totales marginales de filas y columnas que en la tabla 4.2. Debajo de cada combinación aparece la probabilidad asociada, según la ecuación (4.47).	83
5.1. Estimulación mediante secuencia-m de doble flash global y respuestas asociadas.	89
5.2. Lente de contacto bipolar Burian-Allen (Hansen ophthalmics, Iowa City, IA). 90	
5.3. Configuración típica que muestra varios componentes del equipo multifocal. 90	
5.4. Distribución topográfica de los hexágonos agrupados en sectores para el caso del ojo derecho.	91
5.5. Agrupación de los sectores por cuadrantes. Superior nasal (SN), superior temporal (ST), inferior nasal (IN) e inferior temporal (IT).	92
6.1. Respuesta al estímulo durante la IC en un sector sano (representado mediante trazo azul) y un sector glaucomatoso (trazo rojo).	99
6.2. Morfología típica de un registro mfERG correspondiente a un sector sano. .	100
6.3. Forma de onda de un sector sano próximo al nervio óptico (sector 12), y de un sector sano del mismo paciente lejano al nervio óptico (sector 50), durante la IC, marcando sobre el gráfico las características c_7 y c_{11}	101
6.4. Registros procedentes de 3 sectores (13, 27 y 39) próximos al Nervio Óptico (ON) y de 3 sectores distantes al ON (30, 34 y 49), incluyendo tanto casos sanos (verde) como glaucomatosos (rojo).	101
6.5. Estudio de un defecto unilateral en la zona nasal inferior del ojo izquierdo de un paciente. (a) Respuesta morfológica durante la IC del conjunto de sectores asociados al defecto y contorno de este. (b) Perimetría automatizada del ojo a estudio, que muestra un defecto significativo en la zona inferior nasal. (c) Grupo de sectores extraídos para el análisis morfológico avanzado.	102
6.6. Análisis de la diferencia de amplitud entre P1 and P2 (característica c_{13}) en el ojo derecho del paciente 2, que contiene sectores sanos (azules) y glaucomatosos (rojos), y en el ojo derecho del paciente 1, que no contiene ningún sector glaucomatoso (todos los sectores marcados en verde).	103
6.7. Estudio de la variación de la precisión media del clasificador en las fases de entrenamiento y prueba. El número de neuronas utilizadas fue de 15. . . .	104
6.8. Comparación de la característica morfológica c_{12} entre un paciente con defecto unilateral en el cuadrante IN del ojo izquierdo y la de los sujetos de control.	105

7.1.	Dos grupos de señales función del tiempo resultantes de la descomposición-reconstrucción wavelet del registro mfERG correspondiente a un sector. A_1 a A_4 son las aproximaciones de la señal mfERG, cada vez con menores irregularidades (menores frecuencias). D_1 a D_4 representan los detalles de la señal, también con frecuencia decreciente.	115
7.2.	Formas de onda típicas de los detalles D_4 para una descomposición-reconstrucción wavelet entre 10 y 190 ms en un sector normal (arriba) y uno glaucomatoso (abajo).	116
7.3.	Formas de onda típicas de las aproximaciones A_2 para una descomposición-reconstrucción wavelet entre 60 y 90 ms en un sector normal (arriba) y uno glaucomatoso (abajo).	117
7.4.	Comparación entre el campo visual de Humphrey y el resultado de aplicar los marcadores A_2 y D_4 al mfERG. Las gráficas del panel superior corresponden al ojo derecho de un paciente y las del panel inferior al ojo izquierdo del otro paciente.	119
8.1.	Árbol de descomposición en paquetes wavelet, utilizando cuatro niveles. . .	125
8.2.	Descomposición de un registro mfERG de control mediante paquetes wavelet hasta cuatro niveles.	126
8.3.	10 registros de control superpuestos (gráfica superior) y 10 registros glaucomatosos (gráfica inferior) obtenidos a partir de la reconstrucción de su paquete wavelet ADAA4.	127
8.4.	Señales resultantes de la reconstrucción del paquete wavelet ADAA4 y pendiente interpolada en el intervalo de 60–80 ms, para el registro de un sector de control (superior) y el de uno glaucomatoso (inferior) del grupo de análisis. 128	
8.5.	Boxplot de las pendientes, considerando todos los registros de control y glaucomatosos.	128
8.6.	Curva ROC obtenida al variar el umbral de la pendiente.	129
9.1.	Representación de la wavelet Morlet real con diferentes escalas y desplazamientos.	136
9.2.	Transformada de Fourier de las wavelets Morlet reales que aparecen en la figura 9.1.	136
9.3.	Representación 3D de la CWT con wavelet Morlet, resultante de aplicarla a todo el intervalo del registro multifocal (0–190 ms) y a un rango de escalas de $1 \leq a \leq 100$. (a) CWT del sector 6 y que se encuentra afectado por glaucoma. (b) CWT perteneciente al sector 6 de un ojo sano.	137

9.4.	Diagrama de bloques mostrando las diferentes fases del método de análisis propuesto. a) Estímulo visual multifocal proyectado sobre la retina. b) Señal mfERG original de un hexágono obtenida como respuesta al estímulo y tras el proceso de correlación con la secuencia-m con objeto de aislar la respuesta de cada uno de los 103 hexágonos. c) Representación 2D del análisis CWT sobre la señal $s(t)$ usando la familia de wavelets Morlet. En ella aparece marcada la ventana de interés de la que extraeremos los coeficientes wavelet. d) Representación temporal de la amplitud de los coeficientes dentro de la ventana de interés. e) análisis de los coeficientes mediante una red RBN. .	139
9.5.	Análisis de la señal asociada al sector 6 en un ojo de un sujeto sano de control y en otro afectado por glaucoma en el mismo sector. a) Señal multifocal del sector sano. b) Señal multifocal en el sector afectado por glaucoma. c) Valor de todos los coeficientes wavelet en la escala 12 obtenidos del registro (a). d) Valor de los coeficientes wavelet en la escala 12 obtenidos del registro (b).	140
9.6.	Ejemplo que ilustra el error nulo durante el entrenamiento en una de las RBN's exactas.	140
9.7.	Ejemplo que ilustra el funcionamiento de una de las RBN's al clasificar un grupo de registros de validación.	141
10.1.	Sensibilidades y especificidades obtenidas en todos los análisis.	149
10.2.	Puntos que definen cada método sobre el espacio ROC. Las flechas marcan la distancia de cada punto al punto ideal de la ROC (sensibilidad=1, especificidad=1).	150

Índice de tablas

4.1. Tabla de contingencia que permite clasificar a los sujetos en cuatro grupos.	78
4.2. Tabla de contingencia que contrasta la condición real (enfermo/sano) de los sujetos con los resultados obtenidos con nuestra prueba. Detectado +: nuestra prueba ha detectado al sujeto como enfermo. Detectado -: nuestra prueba ha detectado al sujeto como sano.	82
6.1. Medida de las características c_7 a c_{13} del vector VC, agrupando los sectores bajo estudio en cuadrantes.	106
6.2. Resultados en la caracterización de la SLFN usando el algoritmo ELM. . .	107
6.3. Resultados de la clasificación con el método propuesto (AMA: Análisis Morfológico Avanzado) frente a la HVF ($p < 0,0001$). VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, CP+: Cociente de Probabilidad Positivo, CP-: Cociente de Probabilidad Negativo.	107
7.1. Resultados obtenidos al usar los marcadores DWT separadamente y ‘OR-combinados’.	118
7.2. Tabla de contingencia del método DWT propuesto frente a HVF ($p < 0,0001$).118	
8.1. Tabla de contingencia, comparando los resultados obtenidos al usar el marcador del paquete wavelet ADAA4 (mfERG-WP) con el test HVF ($p < 0,0001$).	129
9.1. Resumen de valores referentes a ambas bases de datos de registros, sanos y glaucomatosos.	133
9.2. Valores estadísticos del spread obtenidos sobre todo el conjunto de las 56 RBN’s, una vez entrenadas.	142
9.3. Tabla de contingencia CWT&RBN-HVF (valor $p < 0,0001$). Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN, CP+ y CP-.	142
10.1. Tablas de contingencia con los cuatro métodos estudiados (valor $p < 0,0001$ en todos los casos).	147
10.2. Parámetros estadísticos para cada uno de los cuatro métodos de análisis estudiados (valor $p < 0,0001$ en todos los casos).	148

10.3. Resultados comparativos con otras publicaciones.	150
--	-----

Capítulo 1

Introducción

Índice

1.1. Introducción	3
1.1.1. Problemática y líneas de trabajo existentes	3
1.1.2. Contenido de la tesis	4

1.1. Introducción

1.1.1. Problemática y líneas de trabajo existentes

Las señales eléctricas registradas con el electrorretinograma de campo completo (ERG) son el resultado de la suma de toda la actividad de la retina. Por ello, defectos retinianos relativamente extendidos podrían llegar a no ser detectados por esta técnica. Por otra parte, aunque el electrorretinograma de patrones y el ERG focal pueden detectar pérdidas de visión por lesiones en la región foveal, estas técnicas no hacen ninguna valoración ni proporcionan información topográfica de las lesiones no foveales.

La técnica de electrorretinografía multifocal (mfERG) permite registrar de forma simultánea las respuestas locales de muchas regiones de la retina, obteniendo un mapa topográfico de la función retiniana en su región central, entre 40–50°. Al igual que ocurre en el electrorretinograma de campo completo (ERG), la respuesta se origina fundamentalmente en las capas externas de la retina. Las células ganglionares, implicadas en diversas patologías como el glaucoma, contribuyen relativamente poco en la respuesta registrada. La gran ventaja de la mfERG, o técnica multifocal, es su capacidad de hacer una valoración objetiva de la función retiniana central, dividiendo la retina en diferentes áreas y obteniendo el resultado en un tiempo relativamente corto. El electrorretinograma multifocal resulta particularmente útil en aquellos casos donde el fondo de ojo presenta una apariencia normal, siendo difícil distinguir entre enfermedades de la retina externa y enfermedades relacionadas con las células ganglionares y el nervio óptico. Por tanto, el gran reto con el que nos enfrentamos es aislar adecuadamente las débiles y complejas respuestas originadas por diversos mecanismos de las capas retinianas internas, de la gran respuesta que se obtiene en las capas externas.

El mfERG también puede ser útil para diferenciar entre sí diversas enfermedades de la retina externa, así como para seguir la progresión de éstas y otras enfermedades retinianas y estudiar los efectos que ciertos fármacos provocan en la retina. Las aplicaciones clínicas de la mfERG que hasta la fecha se han estudiado son múltiples, unas con mayor y otras con menor éxito, y crecen a medida que se sigue investigando en este campo. Por poner varios ejemplos, algunas de las múltiples aplicaciones actualmente en desarrollo en las que se está utilizando esta técnica son en el estudio y diagnóstico de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE), Retinopatía Diabética, Retinosis Pigmentosa, Glaucoma Primario de Ángulo Abierto, etc.

En lo referente a la aplicación del mfERG para el diagnóstico del glaucoma primario de ángulo abierto (POAG), se inició realizando un amplio número de estudios que demostraron tener falta de sensibilidad en su detección. Por ello, la investigación continuó buscando el uso de componentes específicos del mfERG que resultaran útiles a la hora de evaluar los daños ocasionados por el glaucoma, así como en el uso de otros paradigmas de estimulación que reforzaran la contribución de las células ganglionares en las respuestas evocadas pero, de momento, los resultados obtenidos no son concluyentes.

Cambiando los parámetros del estímulo, del registro y del análisis de las señales obtenidas, se posibilita la investigación de componentes electrofisiológicas específicas de la retina a nivel topográfico. No obstante, es necesario investigar y consolidar nuevos paradigmas de estimulación y técnicas de análisis de registros para ampliar el uso de la técnica

multifocal en el entorno clínico.

El objetivo de esta tesis es centrarse más en el estado del arte sobre el análisis de registros mfERG glaucomatosos y aportar nuevas alternativas, utilizando varias técnicas avanzadas de análisis matemático: análisis morfológico de las formas de onda de los registros y utilización de la transformada wavelet en sus diferentes versiones (discreta, paquetes y continua) para la obtención de marcadores de glaucoma.

1.1.2. Contenido de la tesis

Además del presente capítulo uno de introducción, esta tesis se estructura en los siguientes:

- En el **capítulo dos** se hace una introducción a la estructura del ojo humano, a la enfermedad del glaucoma y a las técnicas perimétricas para la valoración del campo visual.
- En el **capítulo tres** se exponen distintas técnicas de electrofisiología visual, haciendo especial hincapié en la electrorretinografía multifocal, una de las más novedosas con la que esta tesis está íntimamente relacionada. Se describen varios paradigmas de estimulación utilizados en mfERG, así como diversas aplicaciones clínicas y limitaciones que presenta esta técnica.
- El **capítulo cuatro** se dedica al estudio de las técnicas matemáticas y estadísticas específicas que han sido más relevantes para el desarrollo de esta tesis, con objeto de llegar a una buena comprensión de su aplicación en los capítulos posteriores. Las técnicas matemáticas estudiadas son: Transformada Wavelet Continua, Transformada Wavelet Discreta, Paquetes Wavelet, Redes Neuronales SLFN (single-hidden layer feed forward neural network) y de Base Radial. También se hace un estudio de un novedoso algoritmo para el entrenamiento de estas redes, llamado Máquina de Aprendizaje Extremo (ELM). En cuanto a las técnicas estadísticas, algunos de los conceptos que se estudian son: sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad, curva ROC y el test de Fisher.
- En el **capítulo cinco** se describen todos los procesos relacionados con la adquisición y preparación de los registros multifocales, y que servirán como base de partida para obtener las señales específicas que en cada capítulo que sigue se investigan con la técnica correspondiente, con el fin de encontrar ciertos marcadores de presencia de glaucoma. En este capítulo también se describe la preparación y criterios usados en la selección de pacientes y controles.
- En el **capítulo seis** se aplica el primer método de análisis de los registros multifocales propuesto en esta tesis, y que se ha llamado Análisis Morfológico Avanzado. Con él se obtienen una serie de parámetros que caracterizan la forma de onda de las señales analizadas y se hace una clasificación de las mismas mediante una red neuronal. También se estudia la variabilidad de los parámetros en cada sector de la retina. Tanto en este capítulo como en los siguientes, se ofrecen resultados y una discusión del método que en cada caso se aporta.

- En el **capítulo siete** se trabaja con el segundo método de análisis aportado, basado en la aplicación de la Transformada Wavelet Discreta (DWT) sobre los registros multifocales. Como resultado, se obtienen dos marcadores en el dominio del tiempo sobre dos señales reconstruídas a partir de la DWT. Los resultados son contrastados con el método standard HVF (campimetría de Humphrey) y se ilustra gráficamente un ejemplo que compara ambas técnicas.
- El **capítulo ocho** muestra otra variante del método aportado en el capítulo anterior, utilizando en este caso un método de análisis con Paquetes Wavelet. El marcador de glaucoma encontrado ahora en los registros multifocales, consite en unos potenciales oscilatorios que aparecen en la reconstrucción del tercer paquete wavelet contenido en el cuarto nivel de descomposición (ADAA4) de los registros multifocales.
- En el **capítulo nueve** se aporta un cuarto método de análisis de los registros multifocales. Se analizan en detalle las características tiempo-frecuencia de los registros, haciendo uso de un nuevo análisis con la transformada wavelet continua (CWT). Los parámetros extraídos del análisis CWT se introducen a un clasificador RBF con objeto de discriminar registros sanos y glaucomatosos.
- En el **capítulo diez** se comparan los resultados de cada método. Como solamente tiene sentido hacer dicha comparación utilizando una misma base de datos con cada método, se vuelven a probar todos los métodos con una base de datos común a todos ellos.
- El **capítulo once** realiza un resumen de las conclusiones y aportaciones alcanzadas a lo largo de esta tesis. Además, se describen varias líneas posibles de trabajo futuro que pueden derivarse de la misma.

Capítulo 2

Estructura del Ojo Humano y Valoración de la Función Visual

Índice

2.1. Introducción	9
2.2. Estructura del Ojo Humano	9
2.2.1. Capa Fibrosa	9
2.2.2. Capa del Pigmento Vascular	10
2.2.3. Retina	10
2.2.4. Nervio Óptico	13
2.3. Glaucoma de Ángulo Abierto	13
2.4. Valoración de la Función Visual	15
2.4.1. El Campo Visual	15
2.4.2. Perimetría	15
2.5. Resumen	16

2.1. Introducción

La electrofisiología visual mide la actividad eléctrica del sistema visual y permite una evaluación objetiva de su función. Para estimular la retina se utiliza luz en forma de destellos o patrones, evocando una respuesta que pasa hasta el córtex visual donde el cerebro la interpreta. La respuesta evocada puede ser medida como un electrorretinograma (ERG) de la retina, utilizando electrodos sobre la córnea, o bien como potencial evocado visual cortical (VECP) de la corteza visual usando electrodos sobre el cuero cabelludo.

Las últimas investigaciones y la tecnología han mejorado la capacidad de la electrofisiología visual. Esta tesis investiga nuevos métodos de análisis de los registros obtenidos mediante la electrorretinografía multifocal (mfERG), una técnica más reciente que la clásica ERG y que permite medir simultáneamente la respuesta local de diferentes áreas de la retina. Este capítulo comprende una breve descripción de la anatomía del ojo humano, la enfermedad del glaucoma y de la medición del campo visual.

2.2. Estructura del Ojo Humano

El sistema visual es la parte del sistema nervioso que detecta la luz y la interpreta como una imagen. Está compuesto por el ojo, nervio óptico, quiasma óptico, tracto óptico, núcleo geniculado lateral, la radiación óptica y la corteza visual. La luz entra en el ojo a través de la córnea transparente y pasa a través de la pupila o apertura del iris, converge al pasar por la lente y sigue a través del humor acuoso, para formar una imagen focalizada e invertida al incidir sobre la retina. La retina convierte la luz en señales eléctricas que se transmiten a través del nervio óptico hasta el lóbulo occipital del cerebro. El ojo se compone de tres capas: la capa fibrosa que proporciona la estructura protección, la capa vascular pigmentada que proporciona suministro de sangre, segrega humor acuoso y controla la cantidad de luz que entra al ojo, y la capa nerviosa o retina. El centro del ojo está lleno de humor vítreo gelatinoso. La figura 2.1 muestra una sección axial del ojo.

2.2.1. Capa Fibrosa

La esclerótica y la córnea forman la capa fibrosa que, cuando se llena de fluido interno, da forma al ojo y protege a las estructuras internas. La córnea es la lente óptica más potente en el ojo. Su superficie anterior se encuentra en contacto con el aire, mientras que su parte posterior está en contacto con el humor líquido acuoso. La circunferencia de la córnea continúa con la de la esclerótica en el limbo esclerocorneal. La esclerótica es la capa exterior blanca del ojo y tiene una abertura posterior para las fibras del nervio óptico y vasos de la retina. Está compuesta de un tejido denso y fibroso que la hace lo suficientemente fuerte como para soportar la presión intraocular y para proporcionar protección al ojo.

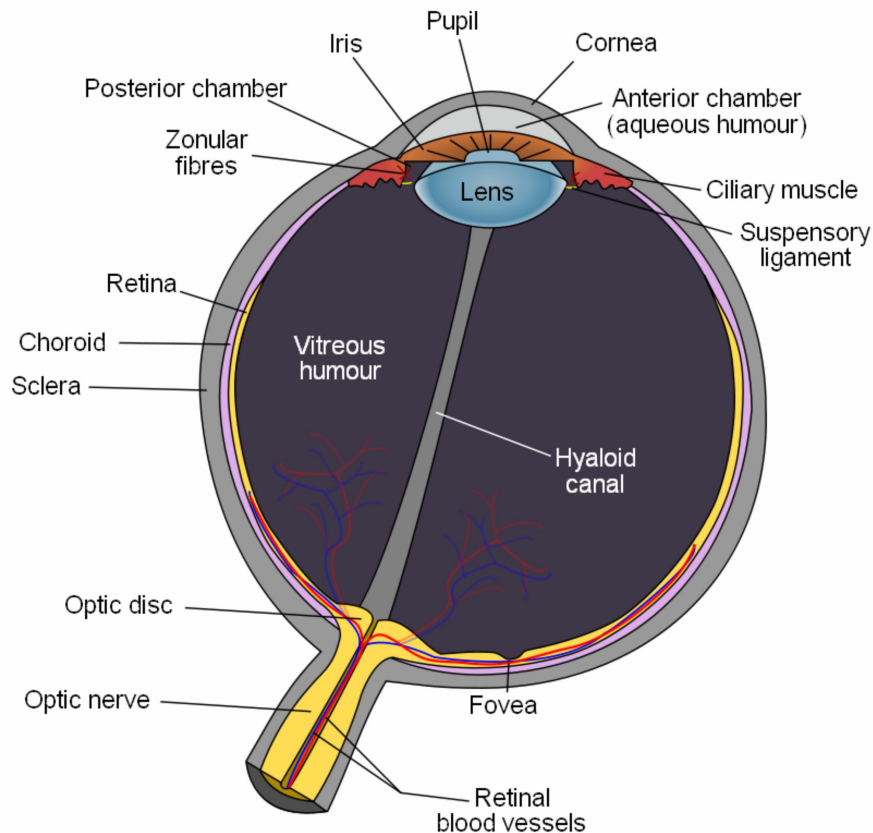


Figura 2.1: Sección axial del ojo humano
(http://en.wikipedia.org/wiki/File:Schematic_diagram_of_the_human_eye_en.svg).

2.2.2. Capa del Pigmento Vascular

La capa media pigmentada vascular también se conoce como la úvea y está compuesta de tres regiones. La coroides es una capa pigmentada, altamente vascular y cuyos vasos sanguíneos aportan nutrientes y oxígeno a todo el ojo. Su pigmentación ayuda a absorber la luz, y evitar su dispersión dentro del ojo. El cuerpo ciliar rodea por completo la lente y segrega el humor acuoso. Los músculos ciliares controlan la forma de la lente, mientras que los ligamentos suspensorios sostienen la lente en su lugar. El iris cubre de forma incompleta la porción anterior de la lente, formando una apertura ajustable llamada pupila, que permite que la luz entre en el ojo.

2.2.3. Retina

La capa más interna del globo ocular es la retina, que es una hoja delgada de tejido nervioso. Representa el plano sobre el cual el sistema óptico proyecta las imágenes que visualizamos. Es aquí donde inciden los fotones y se convierten en impulsos nerviosos que se transmiten al cerebro para su posterior análisis e interpretación. La superficie externa de la retina sensorial está en contacto con el epitelio pigmentario, mientras que la superficie interior lo está con el humor vítreo.

La retina contiene tres grupos principales de neuronas (figura 2.2). En la parte anterior se encuentran las células ganglionares, seguidas por las células bipolares con los fotorreceptores dispuestos en la parte posterior. La luz pasa a través de las células ganglionares y las bipolares, siendo finalmente detectada por los fotorreceptores. La retina también contiene otras neuronas: las células horizontales, las amacrinas y las células de soporte Muller.

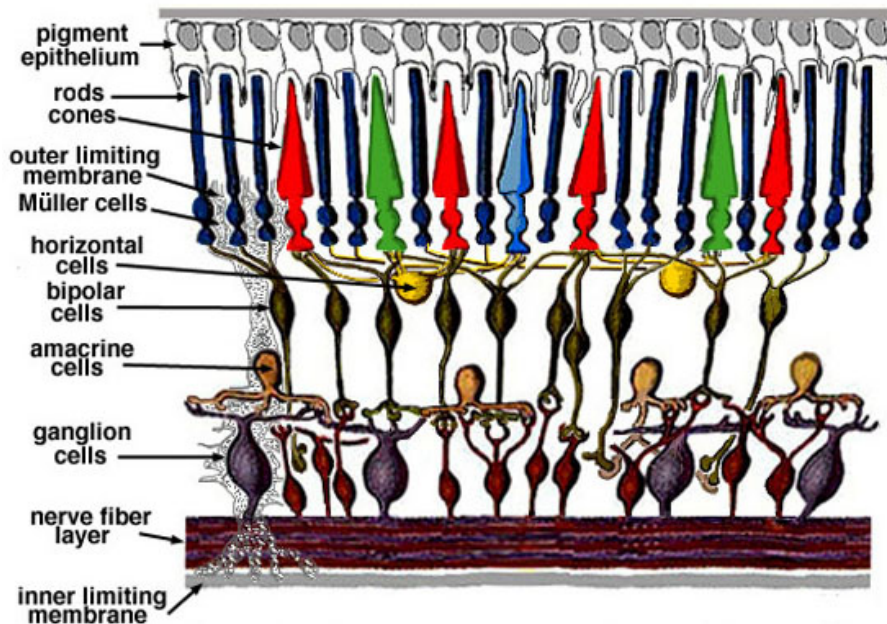


Figura 2.2: Capas celulares de la retina
(<http://webvision.med.utah.edu/imageswv/schem.jpeg>).

La figura 2.3 muestra fotografías de la retina humana y de un mono obtenidas con microscopía confocal. En ellas se aprecia la gran similitud de ambas retinas.

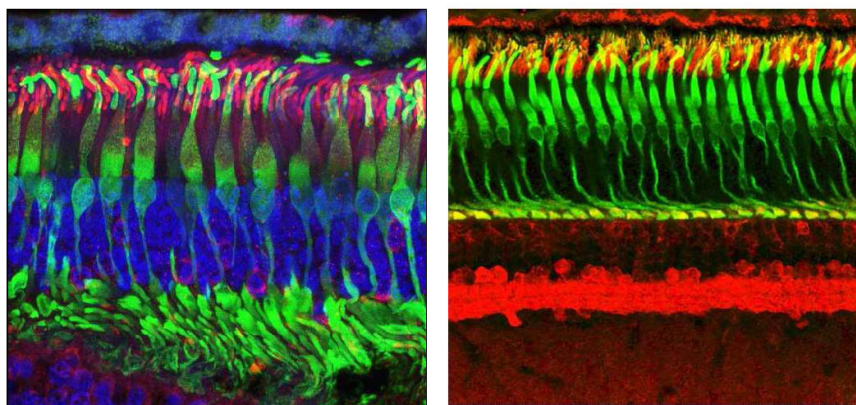


Figura 2.3: Imágenes de la retina humana (izquierda) y la retina de un mono (derecha), obtenidas con microscopía confocal y cedidas por el doctor Nicolás Cuenca (<http://www.retinalmicroscopy.com>).

Hay dos tipos de células fotorreceptoras, conos y bastones. Se estima que en la retina humana existen unos 92 millones de bastones y 4,6 millones de conos. Los bastones están

especializados para ver en la oscuridad. Discriminan entre las zonas de luz y oscuridad y permiten la determinación de las formas y del movimiento. Los conos están especializados en la visión del color y en la agudeza visual y se encuentran más densamente concentrados dentro del grado central del ángulo de la visión, un área llamada fovea. La densidad de bastones alcanza su máximo en aproximadamente 18 grados desde la fovea. La figura 2.4 muestra la relación en la densidad de conos y bastones con la excentricidad.

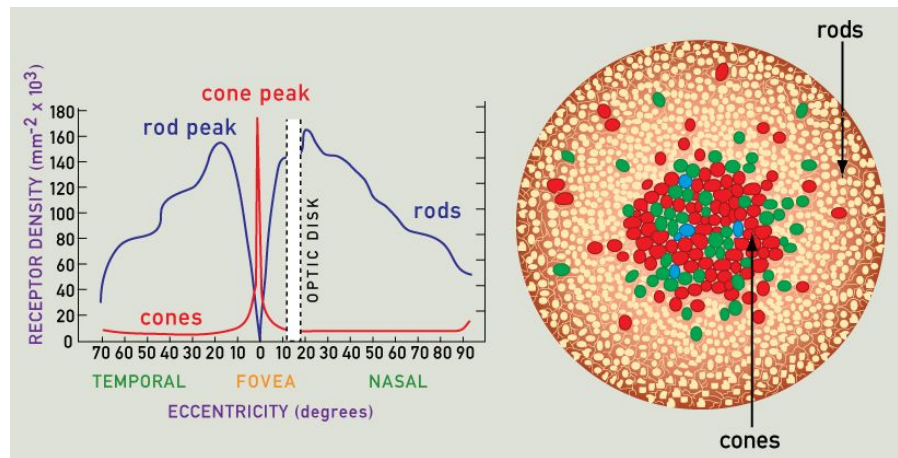


Figura 2.4: Variación en la densidad de conos y bastones con la excentricidad.

Muchos de los bastones están conectados con una neurona bipolar, y muchas de estas neuronas bipolares se conectan con una sola célula ganglionar. Esto reduce considerablemente la agudeza visual, pero el efecto aditivo permite que la célula ganglionar llegue a ser estimulada. Una célula ganglionar conectada a un sólo cono, no se vería estimulada por el mismo nivel de luz como en el caso de la célula ganglionar conectada a varios bastones. Las conexiones sinápticas, por tanto, influyen en gran medida en las diferencias sobre la agudeza visual y sensibilidad a la luz.

Las células bipolares son principalmente responsables en la transmisión de información entre fotorreceptores y células ganglionares. En la fovea, donde la agudeza visual alcanza su máximo, existe una relación 1:1:1 de fotorreceptores, células bipolares y células ganglionares. En la retina periférica, donde la agudeza es más baja, las células bipolares pueden recibir entradas de hasta 100 bastones. La agudeza se reduce con la excentricidad y esto se refleja en la proporción entre fotorreceptores y células bipolares. En su parte posterior, las células bipolares también interactúan con las células horizontales para mejorar los bordes presentes en una imagen y aumentar el contraste de la imagen retiniana. En su parte anterior, interactúan con las células amacrinas para ajustar el brillo de la imagen retiniana e integran la activación secuencial de las neuronas para detectar el movimiento. Las células ganglionares reciben entradas desde las bipolares, amacrinas y horizontales. Sus axones se extienden hacia atrás a una pequeña área de la retina llamada la papila óptica, por donde salen del globo ocular como nervio óptico y terminan en el núcleo geniculado lateral. La cabeza del nervio óptico se encuentra en el lado nasal a 17° desde la fovea central (figura 2.5). No tiene fotorreceptores, por tanto no puede detectar la luz y se conoce como el punto ciego.

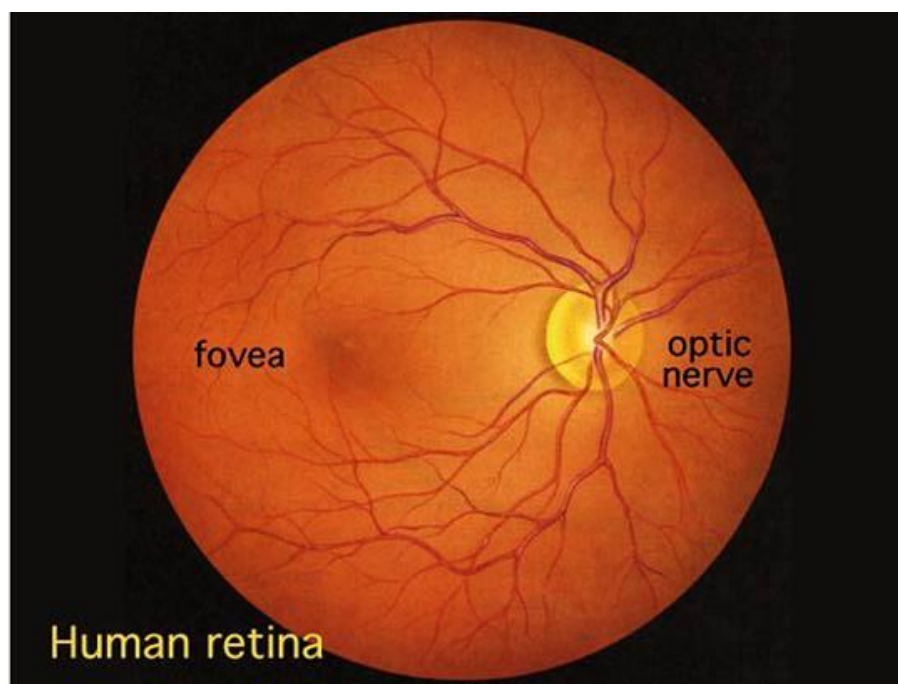


Figura 2.5: Imagen de fondo de ojo de la retina humana
(http://www.phys.ufl.edu/~avery/course/3400/vision/retina_picture_live.jpg).

2.2.4. Nervio Óptico

El Nervio óptico es un nervio craneal y sensitivo, encargado de transmitir la información visual desde la retina hasta el cerebro. Los axones de las células ganglionares de la retina convergen en la papila óptica (punto ciego), desde allí el nervio perfora las capas superficiales del ojo (esclerótica y coroides). El nervio óptico contiene aproximadamente un millón de fibras nerviosas, cada una procedente de una sola célula ganglionar de la retina. El nervio óptico conecta el globo ocular con el quiasma óptico y sale de la órbita ocular a través de la fisura orbitaria superior. Cuando los axones de las células ganglionares entran en el nervio óptico se distribuyen de acuerdo con su origen en la retina.

Los dos nervios ópticos salen de los respectivos globos oculares y se unen en el quiasma óptico, continuando por otros mecanismos y circuitos neuronales hasta alcanzar el córtex visual. Los 10° centrales del campo visual (aproximadamente la extensión de la mácula) se representan al menos por el 60 % del córtex visual.

2.3. Glaucoma de Ángulo Abierto

Como glaucoma se designa a un grupo de trastornos oculares que ocasionan una pérdida progresiva de las fibras nerviosas de la retina y daños del nervio óptico, en muchos casos debidos a un aumento de la presión intraocular (PIO). Afecta entre el 2–3 % de la población y es la segunda causa más común de ceguera en los Estados Unidos. En España la incidencia es del 2.1 % y se incrementa según la edad: en la cuarta década de la vida es cerca del 1 % y en la séptima década del 3.5 %. Existen cuatro tipos principales: glaucoma

de ángulo abierto (crónico), glaucoma de ángulo cerrado (agudo), glaucoma congénito y glaucoma secundario. Los registros que se estudian en esta tesis proceden de ojos afectados por glaucoma de ángulo abierto, el tipo más común de glaucoma al representar el 60 % de los casos, por lo que pasaremos a realizar una breve descripción del mismo.

El humor acuoso, líquido claro que es producido continuamente por el cuerpo ciliar en la cámara posterior del ojo, pasa a través del iris y llena la cámara anterior del ojo. Este líquido abandona el ojo hacia el sistema venoso a través del canal de Schlemm en la parte frontal del ojo, en un área llamada el ángulo de la cámara anterior o ángulo iridocorneal (ángulo entre el iris y la cornea). Cualquier cosa que retarde o bloquee el flujo de este líquido fuera del ojo provocará acumulación de presión en dicho órgano (PIO). En la mayoría de los casos de glaucoma, esta presión es alta (por encima de 21 mm de mercurio) y causa daño al nervio óptico.

Se desconoce la causa del glaucoma de ángulo abierto. En contraposición con el glaucoma de ángulo cerrado donde se bloquea súbitamente la salida del humor acuoso, en el de ángulo abierto el aumento de la presión ocular ocurre lentamente con el tiempo y empuja el nervio óptico y la retina en la parte posterior del ojo. En este tipo de glaucoma el ángulo iridocorneal es normal. Se trata de un tipo de glaucoma que es hereditario, siendo el riesgo de padecerlo especialmente alto en personas de origen africano.

Los síntomas no se hacen notar hasta que empieza gradualmente a perderse la visión periférica, produciéndose la llamada *visión túnel*, por lo que se le ha llamado el *ladrón de la vista*. La aparición de estos síntomas puede significar que la enfermedad está en un punto avanzado de su evolución. Aunque se puede examinar directamente el ojo para diagnosticar el glaucoma avanzado, el profesional generalmente llevará a cabo una evaluación completa del mismo. No es suficiente verificar la presión intraocular solamente (tonometría) para diagnosticar glaucoma, dado que la presión ocular es normal aproximadamente en el 25 % de las personas con glaucoma. Esto se denomina glaucoma de tensión normal. En otras ocasiones, existen cifras altas de PIO sin que se produzca ninguna repercusión ocular. Hay otros problemas que pueden causar daño al nervio óptico, como la diabetes mellitus, presión arterial alta, hipotensión, drogas vasoconstrictoras o el tabaquismo.

Los exámenes para diagnosticar glaucoma abarcan:

- Gonioscopia (uso de unas lentes especiales para observar los canales colectores del ángulo)
- Tonometría para medir la presión ocular
- Imágenes del nervio óptico (fotografías del interior del ojo)
- Examen de la retina
- Examen con lámpara de hendidura (examina las estructuras que se encuentran en la parte frontal del ojo)
- Agudeza visual
- Medición del campo visual

El tratamiento del glaucoma tiene como objetivo el reducir la presión ocular, lo cual se logra con medicamentos o por medio de cirugía, dependiendo del tipo de glaucoma. En el caso del glaucoma de ángulo abierto, la mayoría de las personas se pueden tratar exitosamente con gotas para los ojos. Algunos pacientes también son tratados con pastillas para disminuir la presión en el ojo. Algunos pacientes necesitarán otras formas de tratamiento, como tratamiento con láser, para ayudar a abrir los canales colectores de líquido. Otras personas pueden requerir la cirugía tradicional para abrir un nuevo canal colector. Con un diagnóstico precoz y un buen cuidado, la mayoría de los pacientes con este tipo de glaucoma no perderán la visión, pero esta afección no se puede curar.

2.4. Valoración de la Función Visual

La evaluación de la función visual puede ser realizada por una combinación de pruebas subjetivas y objetivas funcionales realizadas por el optometrista o por el oftalmólogo en la clínica. La función visual incluye las siguientes subcategorías: agudeza visual, sensibilidad al contraste, percepción del color, agudeza estereoscópica (percepción de profundidad), estabilidad de la fijación y campo visual.

2.4.1. El Campo Visual

El campo visual puede ser definido como el área de espacio que un ojo puede ver en un determinado instante. La sensibilidad del ojo no es constante en todo el campo visual, sino que varía con la excentricidad, el nivel de adaptación y la naturaleza del estímulo de prueba. La extensión normal del campo visual monocular para un estímulo brillante es de 60° por arriba, 75° hacia abajo, 100° temporalmente y 60° por vía nasal [1], aunque esto puede verse afectado por el contorno facial. El campo binocular aumenta la extensión horizontal de este campo hasta 200° aproximadamente. El registro clínico de los campos visuales se denomina perimetría.

2.4.2. Perimetría

La perimetría se introdujo en la medicina clínica en 1856, cuando Von Graefe mapeó escotomas, constricciones del campo visual y puntos ciegos utilizando una pizarra. Esto fue posteriormente desarrollado para incluir el uso de un brazo en forma de arco que permitió investigar los límites del campo visual y no sólo la visión central. Los límites del campo visual pueden ser evaluados, de forma rudimentaria, utilizando pruebas del campo de confrontación. La perimetría permite obtener información más detallada y consiste en la medición de la sensibilidad diferencial a la luz en el campo visual usando la detección de objetivos de prueba. Hemos de tener en cuenta que es una prueba subjetiva en la que el paciente señala la visión de estímulos luminosos que le son presentados en una pantalla que representa de manera esquemática la totalidad del campo visual humano. En el examen campimétrico se estudia individualmente cada ojo aunque en realidad el hombre posee un campo visual binocular fruto de la fusión de ambos campos nasales y gran parte de los temporales. La parte más periférica de la región temporal del campo

visual no se superpone y es llamada Hoz temporal. Esta se corresponde con la imagen que recibe la periferia de la retina nasal. Las dos estrategias más comúnmente usadas son la cinética y la estática.

2.4.2.1. Estrategias de Examen Cinético

Los primeros campímetros y la perimetría por confrontación se basan en esta estrategia en la que se presenta al paciente un estímulo luminoso de parámetros conocidos que se desplaza a velocidad constante desde la periferia hasta el centro del campo visual. De esta manera se obtienen unos gráficos de puntos. La unión mediante una línea de los puntos que captan la misma intensidad luminosa constituyen las isópteras. La desventaja es que la prueba no está estandarizada y puede dar lugar a diferencias entre ensayos dependientes del operador. El perímetro de Goldmann es el tipo más usual de estrategia de examen cinético y emplea una parábola con luminancia de fondo uniforme sobre la que se presenta el estímulo en movimiento.

2.4.2.2. Estrategias de Examen Estático

Es la estrategia más moderna y más compleja del estudio del campo visual. En ella se basan los actuales campímetros computerizados aunque también puede realizarse con campímetros más antiguos como el de Goldman y el de Harms. En esta técnica se emiten estímulos inmóviles de luminancia variable para poder determinar el umbral luminoso en este punto. Tiene el inconveniente de que es un examen largo y fatigoso para el paciente por lo que se emplean diversas estrategias para reducir el tiempo de estudio como la emisión de estímulos de carácter supraumbral que se caracterizan por ser superiores al estímulo umbral esperado, y al que se le suma un nivel de fluctuación que en el individuo normal es de aproximadamente 3 dB. Si además adecuamos la intensidad de estos estímulos emitidos en función de las diferencias observadas en las regiones campimétricas practicaremos una estrategia supraumbral-umbral dependiente. Estas dos estrategias citadas son muy útiles como método de screening en la población normal invirtiendo poco tiempo para su examen [2]. Tienen el inconveniente de ser exámenes cualitativos del campo visual, en los que existe una gran fluctuación a corto plazo y son altamente influenciados por la edad.

2.5. Resumen

Se ha descrito la estructura del ojo humano, el concepto básico de glaucoma, el campo visual y las pruebas de perimetría, así como sus méritos. Sin embargo, las pruebas perimétricas requieren de una total cooperación del paciente y en el mejor de los casos sólo pueden reflejar una alteración de alguna parte no específica de la vía visual. Para la evaluación objetiva de algunos tipos de patologías visuales es necesaria la aplicación de la electrofisiología clínica.

En una revisión sobre la evolución de las técnicas perimétricas, Wall [3] llegó a la conclusión que, si bien se han producido mejoras en las tecnologías perimétricas y en el análisis estadístico que han propiciado una mejor sensibilidad, sigue siendo relativamente

poco sensible y plagada de una alta variabilidad entre test-retest de los campos visuales dañados.

Capítulo 3

Electrofisiología Visual: Electrorretinografía Multifocal

Índice

3.1. Introducción	21
3.2. Electrorretinografía	21
3.3. Electrorretinograma de patrón (pERG)	21
3.4. Potenciales Evocados Visuales Corticales	22
3.5. Electrorretinografía Multifocal	22
3.5.1. mfERG Estándar	24
3.5.2. Otros Paradigmas de Estimulación	35
3.5.3. Aplicaciones Clínicas y Limitaciones de la mfERG	42
3.5.4. Estado del arte en el análisis de señales mfERG	45
3.6. Resumen	47

3.1. Introducción

Las pruebas de electrodiagnóstico complementan la información obtenida por las medidas subjetivas de la función visual. En general, la electrofisiología proporciona información global sobre un determinado nivel o capa de la vía visual.

Las investigaciones se dividen en tres categorías principales: el electrooculograma (EOG) que es una prueba del epitelio pigmentario retiniano, el electrorretinograma (ERG) que aporta información funcional sobre una serie de células de la retina, como los fotorreceptores, células bipolares, glanglionares, células de Müller y el epitelio pigmentario y, por último, el potencial evocado visual cortical (VECP) que comprueba la integridad y la velocidad con que circulan las señales desde el ojo hasta el córtex visual.

Este capítulo tiene como objetivo revisar brevemente el ERG de flash global, el ERG de patrón (pERG) y los VECP, para luego profundizar en la **electrorretinografía multifocal** (mfERG), un tipo evolucionado de ERG que permite detectar lesiones locales en la retina y tema central de esta tesis.

3.2. Electrorretinografía

El ERG es una respuesta extracelular que aparece durante la actividad neuronal, debido a que ciertas regiones localizadas de la membrana celular se despolarizan o hiperpolarizan y, por lo tanto, se convierten en sumideros o fuentes de corriente.

Cuando se presenta al ojo un estímulo visual, comúnmente un flash, aparece una señal ERG. La señal adquirida tiene una forma característica, pudiéndose utilizar las amplitudes y latencias de sus diferentes componentes para determinar si la respuesta del ERG es normal o anormal.

El grado de influencia que determinadas células específicas tienen sobre las componentes de la respuesta puede ser variado por medio de la iluminación del estímulo, la iluminación de fondo y la frecuencia de estimulación. Así, mientras que la respuesta a un destello de luz en un fondo con iluminación estable (respuesta fotópica) dará información principalmente de las vías externa y media de la retina originada por los conos, un tenue destello de luz en condiciones adaptadas a un fondo oscuro (respuesta escotópica) dará información originada en los bastones sobre las vías externa y media de la retina.

El ERG clínico es la suma de la actividad eléctrica de un gran número de receptores. Así, registra la respuesta de la totalidad de la retina y, por lo tanto, no detecta pequeñas lesiones focales.

3.3. Electrorretinograma de patrón (pERG)

El pERG consiste en la medición de la respuesta retiniana central (mácula) ante un estímulo estructurado, generalmente un damero de luminancia constante que alterna el patrón blanco y negro [4]. Dependiendo de la frecuencia de alternancia del estímulo obtendremos el pERG transitorio o “transient” (menos de 6 cambios por segundo, 3 Hz) o bien

el pERG regular o “steady state” (proceso de inversión superior a 10 veces por segundo, 5 Hz). Se trata de una prueba muy interesante puesto que los registros pueden verse alterados cuando aparece una disfunción, ya sea en la mácula o en las células ganglionares de la retina, lo cual no resulta evidente que afecte a las **ondas a y b** del ERG convencional de campo completo.

Además, el pERG también permite la diferenciación electrofisiológica entre **maculopatías** y **neuropatías** y facilita la interpretación de los potenciales evocados visuales [5,6]. Así, se puede utilizar en un paciente con un resultado anormal en los potenciales evocados visuales para diferenciar si dicha anomalía se debe a un trastorno macular de la retina o a una disfunción del nervio óptico.

Debido a la baja amplitud de las señales pERG, típicamente entre 2 y 8 μV , el registro requiere técnicas más exigentes y se emplea el promediado de señales para aumentar la relación señal/ruido.

3.4. Potenciales Evocados Visuales Corticales

Los potenciales evocados visuales corticales (VEP o VECP) fueron descubiertos poco después de la electroencefalografía (EEG) humana. Se generan en la corteza occipital y representan el final del procesamiento visual básico provocado por una estimulación apropiada de la retina. Los electrodos de superficie colocados sobre la corteza occipital pueden ser utilizados para detectar pequeñas señales eléctricas cuando el ojo es estimulado con un destello de luz u otro tipo de estímulo.

La amplitud de los VEP corticales es muy baja (3–25 μV) y un registro de una única respuesta quedaría enmascarado por el ruido eléctrico superpuesto. El filtrado convencional puede eliminar parte de este ruido pero no todo. En su lugar, se utiliza el promediado coherente para mejorar la calidad de la señal. La adquisición de datos se sincroniza con la presentación repetida del estímulo visual y se realiza un promedio de múltiples (64 o más) registros de señal.

Los primeros estudios de VEP utilizaban un flash como estímulo, pero se observó que existía una gran variabilidad de la forma de onda registrada entre diferentes sujetos. Los paradigmas de estimulación evolucionaron y aparecieron diferentes tipos, como el VEP de inversión de patrón donde el estímulo es una imagen en damero (en tablero de ajedrez), con una serie de cuadros blancos y negros, que van alternándose. De este modo, se elimina la componente flash al no cambiar la luminancia global del estímulo, mejorándose la variabilidad inter e intra-sujeto.

3.5. Electrorretinografía Multifocal

En el ERG fotópico un complejo número de mecanismos y células contribuyen a su forma de onda. Además, la población de conos en la retina es espacialmente muy heterogénea, y el número y naturaleza de células cambia dramáticamente con la excentricidad en la misma, desde la fovea a la periferia. Como resultado de esto, el ERG de campo completo es una mezcla de respuestas procedente de un número diverso de células y de

diferentes regiones retinianas. Por otra parte, no podemos aplicar estímulos consecutivos mientras la respuesta no retorne a la línea base. Así, en el ERG fotópico de campo completo se deja al menos un tiempo de un segundo entre flashes para que el sistema de conos se recupere y podamos promediar las respuestas individuales, limitando la velocidad a un estímulo por segundo aproximadamente. Todo ello presenta un problema a la hora de estudiar muchas enfermedades del sistema de conos que sólo afectan a regiones locales en la retina. Si tratásemos de obtener registros ERG a partir de pequeñas áreas locales de la retina serían del orden de unos pocos nanovoltios, resultando impracticable el uso del promediado serie para reducir el ruido ya que el tiempo que invertiríamos sería excesivo hasta completar la superficie necesaria de la retina.

La electrorretinografía multifocal (mfERG) fue desarrollada por Sutter y Tran para tratar este tipo de problemas [7,8]. Incrementando la velocidad de estimulación y usando para el estímulo un tipo especial de secuencia binaria pseudo-aleatoria, llamada **secuencia-m**, es posible aumentar la relación señal/ruido y reducir los tiempos de registro [9,10]. Además, las propiedades matemáticas de estas secuencias permiten trabajar con muchas de ellas de forma simultánea e independiente, posibilitando el registro de señales ERG desde más de cien regiones simultáneamente. Incluso, podemos estudiar los mecanismos de adaptación no lineal presentes en la retina si presentamos los estímulos antes de que las respuestas retornen a la línea base. El mfERG es una técnica electrofisiológica avanzada relativamente nueva, aparecida en los años 90 y aún en constante evolución. Permite obtener una evaluación topográfica objetiva de la función retiniana, dividiendo la retina en un gran número de pequeñas áreas y obteniendo el registro simultáneo de cada una de ellas de forma rápida. Podemos encontrar información adicional sobre mfERG en [11–13]. Además, Hood [14] hizo una revisión comprensiva de esta técnica y de sus aplicaciones.

Al igual que sucede en el ERG de campo completo, las **células ganglionares** contribuyen relativamente poco a la respuesta multifocal y ésta se origina fundamentalmente en la capa externa de la retina. Tanto el ERG como el mfERG, resultan especialmente útiles en casos en los que el fondo del ojo presenta un aspecto normal y es necesario distinguir entre enfermedades que afectan a las capas externas de la retina (fotorreceptores y/o células bipolares) y las que afectan a las capas internas (células ganglionares) y nervio óptico. El mfERG también puede ayudar a seguir el progreso de ciertas enfermedades de la retina cuando son tratadas médicamente. Sin embargo, debido a que el ERG es la suma de toda la actividad retinal, éste no puede detectar lesiones locales en la retina. Aunque el pERG puede proporcionar información sobre pérdidas de visión causadas por lesiones en la fovea, no obtiene información topográfica ni detecta lesiones fuera de la fovea.

La *Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica para la Visión* (ISCEV) no ha establecido todavía un patrón estándar para realizar la prueba del mfERG, sin embargo, ha publicado unas recomendaciones generales [12] con el objetivo de obtener resultados reproducibles e interpretables y para minimizar los artefactos. La figura 3.1 muestra la disposición de los electrodos, idéntica para ERG y mfERG. En las secciones siguientes estudiaremos en más detalle la técnica multifocal estándar y los subtipos más importantes de paradigmas de estimulación derivados de la misma, que han ido surgiendo con idea de aumentar las respuestas evocadas de las capas más internas de la retina.

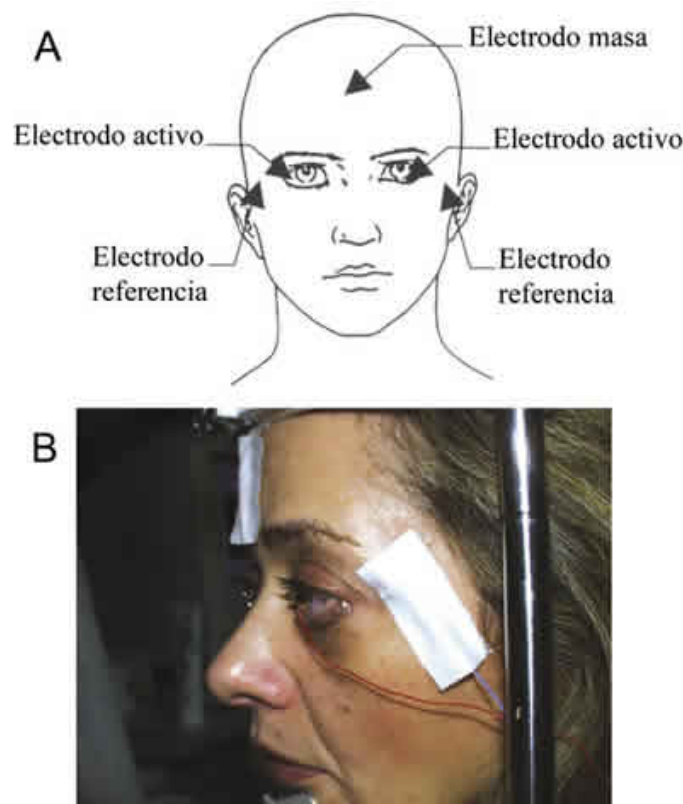


Figura 3.1: Colocación de los electrodos en el ERG y en el mfERG (<http://scielo.isciii.es/img/aseo/v80n7/f04-02.jpg>).

3.5.1. mfERG Estándar

Para hacernos una idea global y esquemática sobre un sistema de registro mfERG, en la figura 3.2 se ha representado una simplificación del mismo. El tipo de electrodo usado en electrorretinografía multifocal suele ser una lente de contacto bipolar, que alberga dos electrodos en forma de anillos concéntricos para registrar la señal de forma diferencial sobre la cornea, colocando un electrodo adicional de referencia cerca de la sien y el de tierra sobre la frente. Los electrodos del tipo lente de contacto resultan algo molestos, pero permiten registrar niveles de señal superiores a otros tipos existentes.

La naturaleza del estímulo y la forma de analizar la señal registrada difieren mucho de lo que se hace en la ERG convencional. Estas diferencias nos van a permitir construir un mapa topográfico de sensibilidades de la retina. El estímulo se presenta en una pantalla de luminancia constante dividida en 61, 103 o 241 hexágonos que alternan de blanco a negro de manera pseudoaleatoria, y que subtienden aproximadamente 25° en cualquier dirección desde el punto de fijación central cuando éste se mira a una distancia de 32 cm, en el caso del equipo comercial que nosotros hemos utilizado (*VERIS software, EDI, San Mateo, CA*). Según los datos anatómicos de Curcio *et al.* [15], estos 25° contienen en torno al 23 % del total de los conos en humanos. Normalmente, el tamaño de los hexágonos es escalado, guardando una relación inversamente proporcional al gradiente de la densidad de conos, siendo de mayor superficie los hexágonos cuanto más excéntricos, y se selecciona para producir respuestas aproximadamente de la misma amplitud en todos ellos [8] (figura

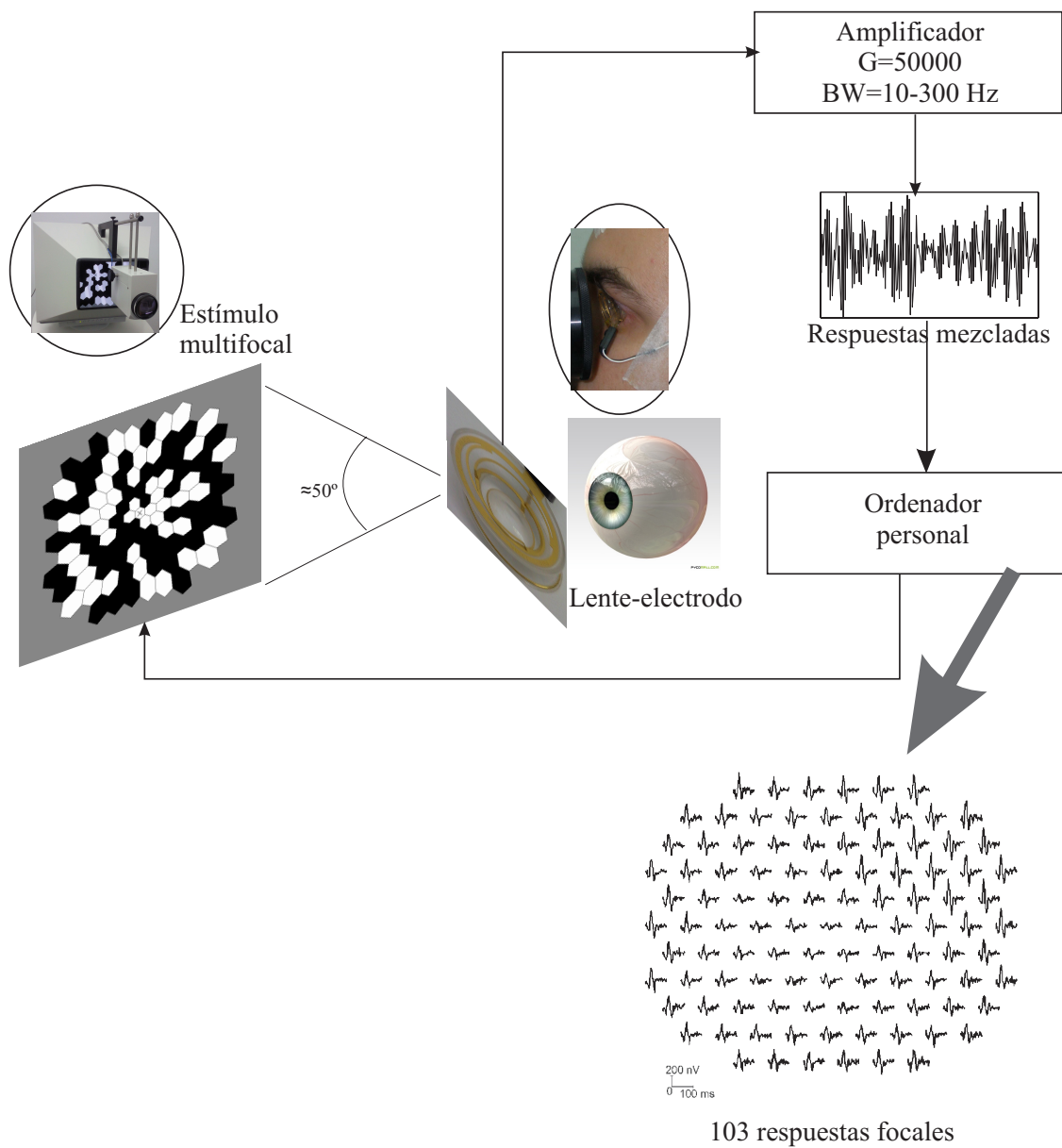


Figura 3.2: Diagrama esquemático de un sistema de electroretinografía multifocal.

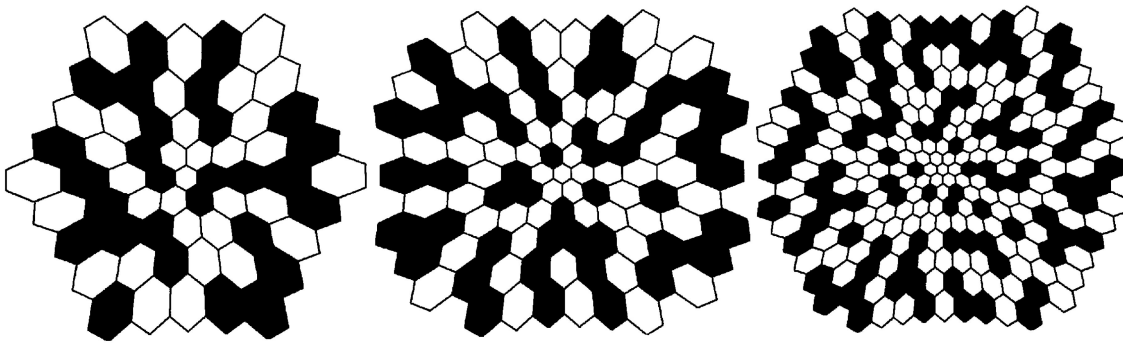


Figura 3.3: Estímulos mfERG de 61 (izda.), 103 (centro) y 241 (dcha.) hexágonos.

3.3). Cuanto mayor sea el número de hexágonos utilizados, mayor resolución espacial de la retina obtendremos, pero menor será la relación señal/ruido de las señales focales y mayor será el tiempo utilizado para el registro.

La ISCEV [12] sugiere que la luminancia de los hexágonos encendidos se fije entre 100 y 200 cd/m^2 y en los apagados sea lo suficientemente baja como para lograr un contraste mínimo del 90 %. Como cada hexágono tiene una probabilidad del 50 % de estar iluminado cada vez que aparece un nuevo cuadro de imagen, la luminancia media de todo el conjunto de hexágonos está entre 50 y 100 cd/m^2 , según el nivel de luminancia elegido para los hexágonos encendidos (aproximadamente la mitad de los hexágonos están encendidos en cada cuadro). En cualquier caso, el resto del área de la pantalla que rodea a los hexágonos debe tener una luminancia constante igual a la mencionada luminancia media del array de estímulos.

Al igual que en la prueba de ERG, se suele utilizar un fármaco para dilatar la pupila, aunque no siempre es obligatorio [14], así como otro adicional para anestesiar la cornea. Además, es aconsejable corregir los errores de refracción del ojo del paciente (miopía e hipermetropía), para conseguir que el estímulo proyectado sobre la retina quede correctamente enfocado. La frecuencia de cuadro suele ser de 75 Hz, lo que quiere decir que cada estímulo individual dura 13.33 ms. En la práctica, es importante tener en cuenta que si un hexágono es activado durante dos frames consecutivos, no significa que dicho hexágono permanecerá encendido durante $2 \times 13 \text{ ms}$; en su lugar, en cada frame permanecerá encendido durante un corto período de 1 a 2 ms, dependiendo del fósforo del monitor, seguido por un período más largo de apagado (unos 11.33 ms). Esto se debe a la naturaleza del barrido y al efecto de persistencia del fósforo del monitor.

La señal registrada por los electrodos se amplifica entre 50.000 y 200.000 veces normalmente y se filtra. La frecuencia de corte inferior suele ajustarse entre 3–10 Hz, mientras que la superior puede configurarse entre 100–300 Hz, aunque algunos autores han sugerido usar una banda de paso de 10–100 Hz para aumentar significativamente la relación señal/ruido y reducir la variabilidad inter-sujeto, permitiendo así identificar mejor las disfunciones retinales [16]. Se recomienda encarecidamente no utilizar filtros *notch* para atenuar la interferencia de la red eléctrica (50 o 60 Hz), ya que éstos pueden eliminar información importante de los registros mfERG. En su lugar, se usarán otro tipo de técnicas bien conocidas para corregir ese problema: cables apantallados, amplificadores diferenciales, guardas activas, equilibrar impedancias, etc. Además, algunos equipos comerciales

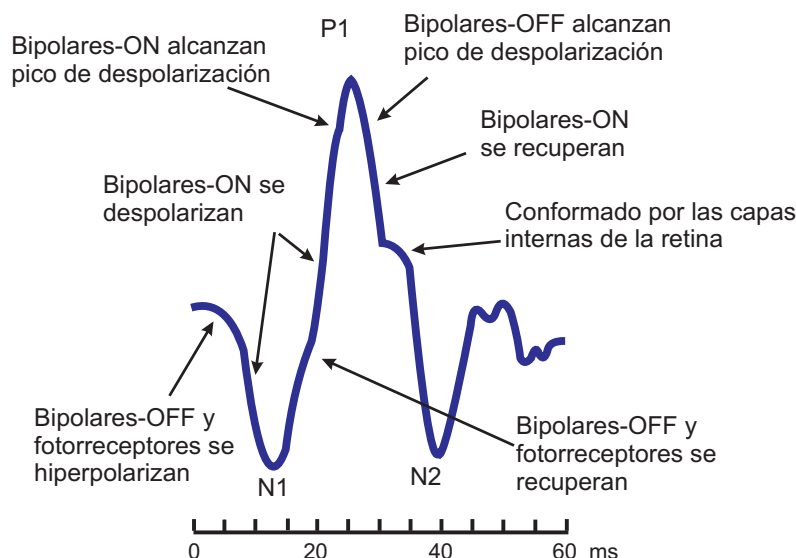


Figura 3.4: Forma de onda típica de una respuesta mfERG de primer orden y sus orígenes.

permiten el promediado ponderado de señales de hexágonos vecinos para reducir ruido y suavizar las formas de onda.

La forma de onda típica de una respuesta básica mfERG, también llamada respuesta de primer orden o **kernel de primer orden**, es una onda bifásica con una deflexión negativa inicial, seguida de un pico positivo y de un segundo valle. Estos tres picos se llaman **N1**, **P1** y **N2**, respectivamente. En la figura 3.4 se muestra la morfología de esta señal y el origen retiniano de sus componentes [13]. Existe evidencia que N1 incluye contribuciones de las mismas células que contribuyen a la onda *a* del ERG fotópico de campo completo (principalmente, por los fotorreceptores), y que la P1 incluye contribuciones de las mismas células que originan la onda *b* y los potenciales oscilatorios [12–14] (básicamente, por las células bipolares) junto a otros efectos no lineales que no aparecen en el ERG de flash global. No obstante, a pesar de estas homologías, las respuestas ERG locales no son potenciales eléctricos directamente evocados de las zonas locales de la retina, sino extracciones matemáticas obtenidas a partir de la señal bruta registrada por los electrodos. Además, debido a la rápida velocidad de estimulación y a los niveles de luminancia utilizados, la forma de onda de las respuestas locales puede estar influenciada tanto por los estímulos precedentes (“efectos de adaptación”), como por los posteriores (“efectos inducidos”), así como por las respuestas que la dispersión de luz provoca en las zonas vecinas de la retina.

Los principales parámetros que se miden en el análisis de los registros del mfERG son las amplitudes de las respuestas y los tiempos implícitos de los picos. Para la respuesta de primer orden, la amplitud de N1 se mide desde la línea base hasta el valle N1, mientras que la amplitud de P1 se mide desde el valle N1 hasta el pico P1. Los tiempos implícitos se miden desde el comienzo del estímulo hasta los picos o valles de la forma de onda.

Los programas comerciales normalmente muestran los resultados en forma de **array de trazos** y como gráficas de **densidades de respuesta topográfica 3D** (figura 3.5). El array de trazos resulta muy adecuado para visualizar áreas con anomalías y para comparar los resultados mfERG con los de los campos visuales obtenidos a partir de las técnicas de perimetría. Las densidades de respuesta 3D muestran la amplitud por unidad

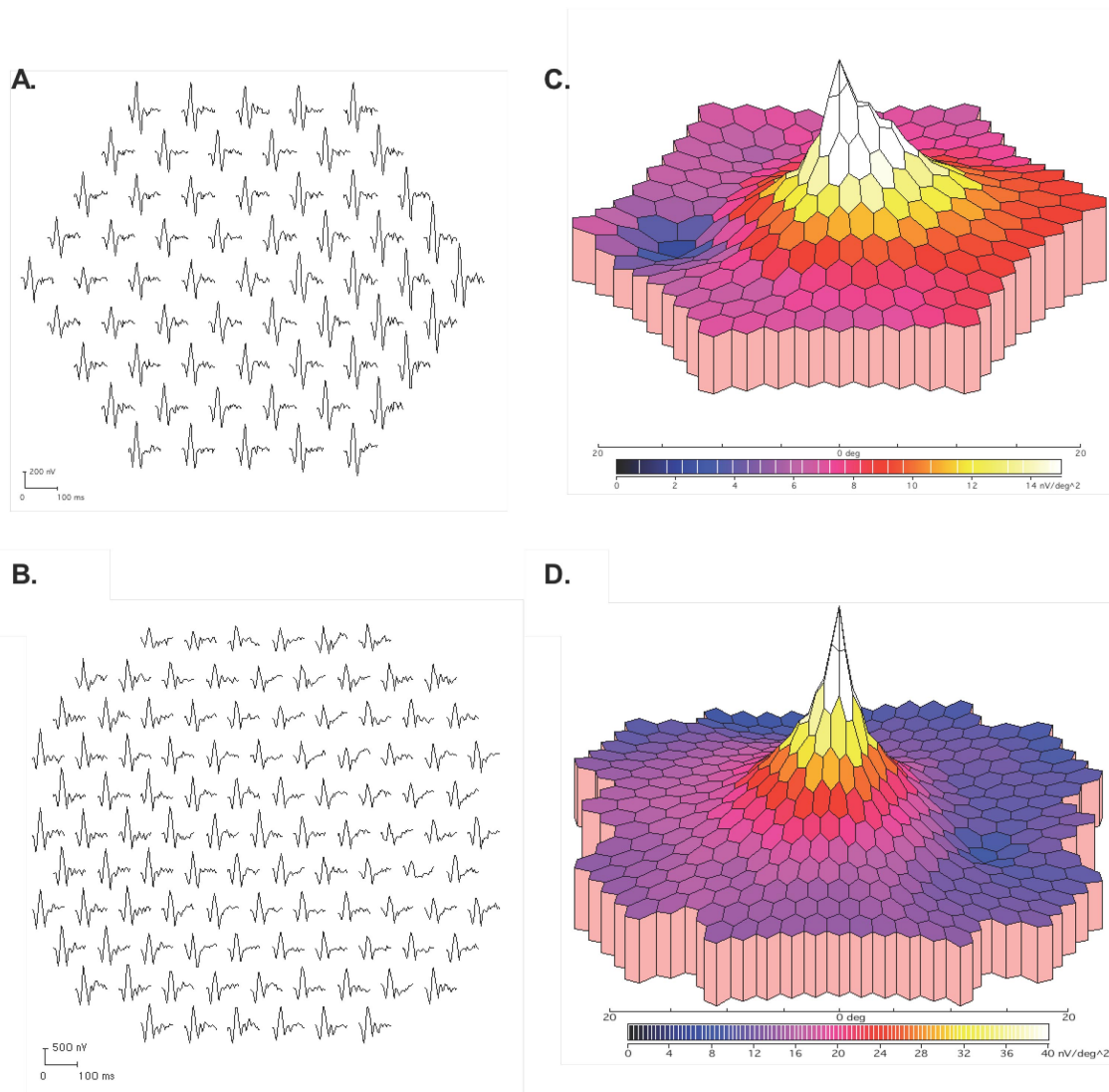


Figura 3.5: Ejemplos de arrays de trazos con 61 elementos (A) y con 103 elementos (B), así como sus densidades de respuesta 3D asociadas (C y D).

de área en la retina y se obtienen dividiendo la amplitud de cada señal ERG individual entre la superficie del elemento hexagonal al que pertenecen. Como cabe esperar, la respuesta por unidad de área es más elevada en la fovea al ser de menor superficie los hexágonos sobre la misma, apreciándose también la depresión existente en la zona del nervio óptico por la ausencia de respuesta. Este tipo de visualización puede ser útil para ilustrar cierto tipo de patologías y resulta muy cómodo. Sin embargo, presenta varios inconvenientes, como perder información acerca de la forma de onda, retardos de la misma, existencia de ruido, etc.

Otras formas comunes de presentar los resultados son mediante un conjunto de varias señales resultantes de agrupar y promediar los registros por anillos de sectores, por cuadrantes, por grupos de sectores, etc. El uso de los anillos concéntricos es recomendado por la ISCEV como una herramienta útil para el resumen de los registros obtenidos. Las principales ventajas consisten en la reducción de la influencia de los ruidos (artefactos) a la

señal del ERG y en la mayor uniformidad de las ondas. Sin embargo, puede provocar menor resolución espacial en la detección de anomalías locales, especialmente en los anillos periféricos. Así, incluso una anomalía pronunciada en el anillo externo contribuirá solamente con el 2,4% de la respuesta total promedio y puede quedar inadvertida sin la cuidadosa inspección visual del mapa.

Entre los sistemas de registros del mfERG, el VERIS, inicialmente diseñado por Sutter, (Electro-Diagnostic Imaging [EDI], San Mateo, CA) domina el mercado, pero fuera de EE.UU. se comercializan unidades electrofisiológicas como el sistema RETIsScan de la firma Roland Consult, Wiesbaden de Alemania y el sistema Metrovision de la empresa Metrovision, Perennices de Francia.

3.5.1.1. Obtención del Kernel de Primer Orden

Aunque los hexágonos que forman el patrón del estímulo parecen parpadear aleatoriamente, cada uno de ellos sigue la misma serie de parpadeos que conforman la secuencia pseudo-aleatoria, llamada secuencia-m, pero la secuencia de cada hexágono comienza en un punto diferente en la serie respecto al resto de hexágonos. Este punto de arranque o desplazamiento se determina como la longitud de la secuencia dividida entre el número de elementos hexagonales, de modo que el desplazamiento en la secuencia es equidistante para todos los elementos. Las señales ERG locales se calculan correlando la única señal ERG continua que capturan los electrodos con la secuencia-m específica de cada elemento. Técnicamente, estas respuestas son los kernels de primer orden resultantes de la **correlación cruzada** entre la secuencia de estimulación y la señal ERG continua registrada [7,8,17–20].

La estimulación multifocal de la retina hace que ésta responda de una forma no lineal. El kernel de primer orden o respuesta impulsiva contiene componentes lineales y no lineales, recuperando de forma selectiva por elementos de superficie cómo responde el ojo a un flash de luz, mientras que la respuesta de segundo orden recupera selectivamente la interacción entre flashes. La respuesta ERG está contenida únicamente en los primeros 200 ms y, por tanto, este es el único intervalo de tiempo que resulta de interés. La figura 3.6 presenta un diagrama esquemático sobre la forma de obtener el kernel de primer orden para un hexágono determinado [21]. Matemáticamente, se puede obtener sumando todos los registros que siguen a la presentación de un flash en ese hexágono (hexágono blanco) y restando todos los registros que siguen a ese hexágono oscuro. El estímulo es actualizado de acuerdo a la secuencia-m a un ritmo de 75 Hz, por tanto, cada 13.33 ms aparece un paso de secuencia-m, mientras que la ventana de tiempo del ERG es típicamente de 200 ms. Si la secuencia-m para ese hexágono es '1', entonces tomamos un segmento de señal de 200 ms desde ese instante para ser sumado (independientemente de que sea influenciado por los siguientes estímulos). Si la secuencia-m es '0', entonces el segmento de señal de 200 ms se resta.

En un sentido, sumando los registros que siguen inmediatamente a la visualización de un flash en un hexágono dado y restando los registros que siguen inmediatamente al hexágono oscuro, se construye la respuesta de ese hexágono, al tiempo que se eliminan las respuestas asociadas al resto de hexágonos. Para ilustrar esto con un ejemplo sencillo, supongamos que dividimos la retina en siete segmentos utilizando un estímulo de siete hexágonos. En este caso, utilizaríamos una secuencia-m compuesta de siete pasos (figura

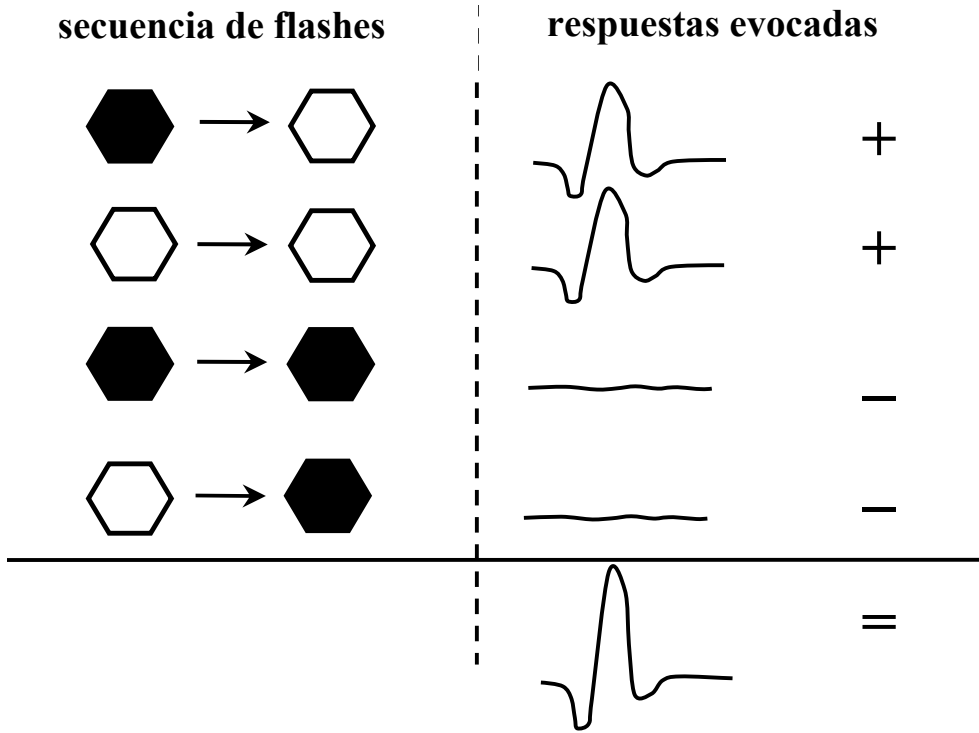


Figura 3.6: Obtención de los kernels de primer orden.

3.7). El primer hexágono h_1 es estimulado por todos los pasos (frames F_i) de la secuencia S_1 marcados con '+' lo cual genera respuestas evocadas locales (R_1) después de cada estímulo (E_1). Para evaluar el resultado mfERG₁, correspondiente a la respuesta extraída por correlación del mencionado primer hexágono h_1 , sumamos y restamos los potenciales evocados de acuerdo a la secuencia S_1 .

Las secuencias S_2, S_3, \dots, S_7 , están desplazadas un paso cíclicamente en el tiempo. De este modo, la evaluación de mfERG₂, mfERG₃, \dots , mfERG₇, no contienen contribución alguna del estímulo usado para el hexágono h_1 , ya que cada una de las respuestas locales R_1 se suma y resta el mismo número de veces. Así, por ejemplo, la contribución de las respuestas que componen R_1 es nula para R_7 :

$$mfERG_7(R_1) = -R_1(F_1) - R_1(F_2) - R_1(F_3) - R_1(F_4) = 0$$

Del mismo modo, si la respuesta global obtenida por el electrodo en este ejemplo se correlase con la secuencia S_2 , el resultado sería diferente de cero sólo para mfERG₂, correspondiente al hexágono h_2 , mientras que el resto de respuestas mfERG₁, mfERG₃, \dots , mfERG₇ valdrían cero. En la práctica, se hace uso de la **Transformada Walsh** rápida para reducir la carga computacional requerida para calcular la correlación cruzada entre la secuencia-m y la señal registrada [7].

Debe considerarse que cada segmento de área produce una señal con una amplitud tan pequeña que la señal registrada en la córnea tiene una amplitud mucho menor que la del ruido presente en la cadena de amplificación. Para aumentar la relación señal/ruido, debe usarse un promediado sumando múltiples respuestas. Como el ruido puede ser descrito como una señal estocástica, decrece con la raíz cuadrada del número de respuestas sumadas, mientras que la señal de interés, al ser siempre la misma, crece linealmente con

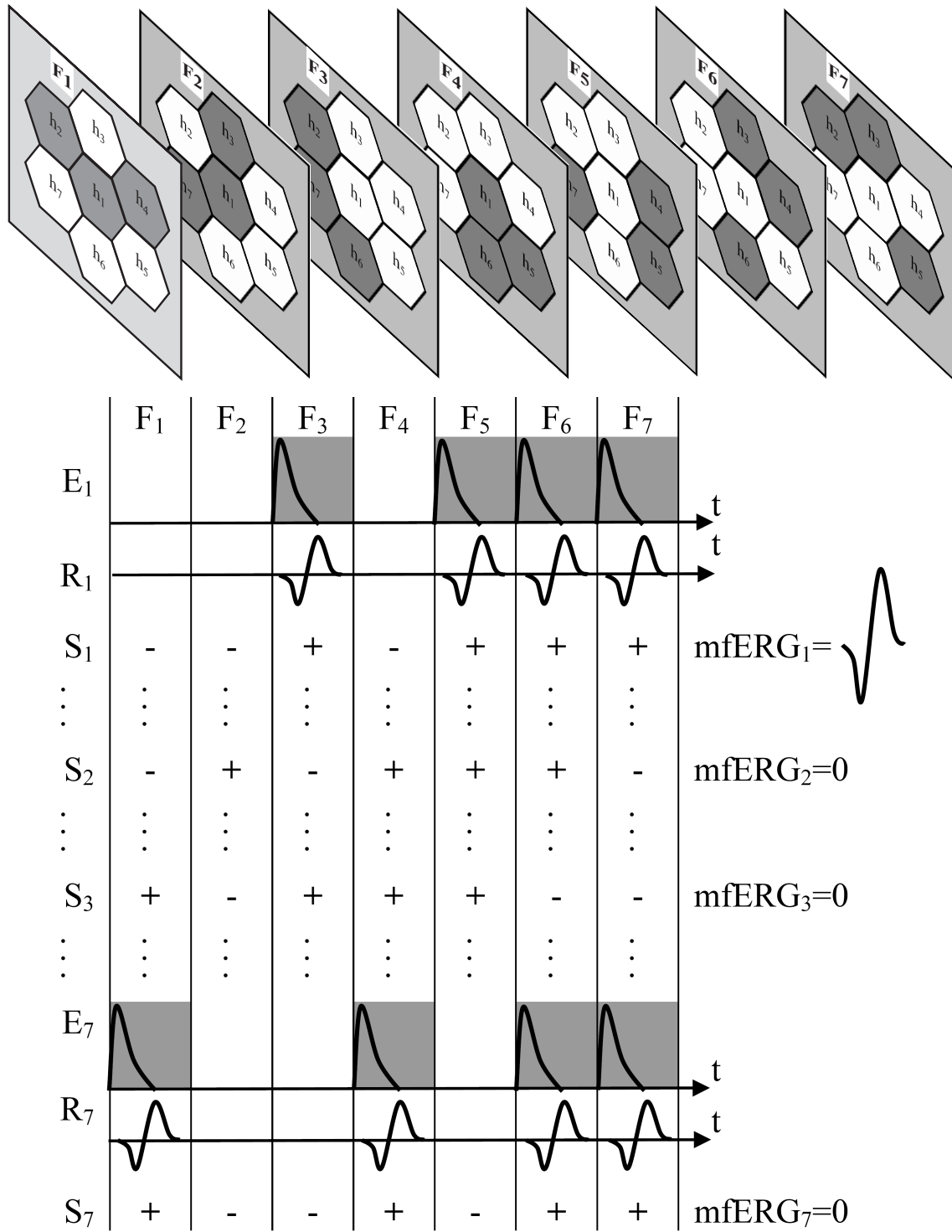


Figura 3.7: Ejemplo de extracción de la respuesta local de un hexágono (kernel k_1). Estímulos visualizados en siete frames consecutivos (arriba). Extracción de la respuesta del primer área hexagonal por correlación.

el número de respuestas sumadas.

Es de interés comentar que en todos estos ejemplos no se solapan las respuestas, quedando las formas de onda perfectamente separables. Sin embargo, en realidad, las respuestas de cada frame se extienden hasta varios de los frames siguientes, con lo que el kernel de primer orden está también influenciado por los mecanismos de adaptación de la retina (mecanismos no lineales).

Hay dos malentendidos muy comunes acerca del kernel de primer orden en muchas publicaciones. Primero, debido a que su amplitud varía aproximadamente con la densidad de conos [8], se suele creer que se trata de la respuesta de los propios conos de la retina. Sin embargo, la densidad de otras células retinianas, en particular de las células bipolares, también es aproximadamente igual a la densidad de conos. De hecho, muy poca de la respuesta mfERG es generada por los propios conos, sino que es dominada por la respuesta de las células bipolares [14, 22]. Segundo, esta respuesta de primer orden es a veces erróneamente descrita como la *respuesta impulsiva* de la retina en un segmento de área determinado de la misma. Técnicamente, la respuesta de primer orden es la respuesta impulsiva sólo si el sistema es lineal. Sin embargo existen no linealidades y representan la diferencia entre la apariencia del mfERG y el ERG de campo completo. En otras palabras, estas diferencias se deben a que el kernel de primer orden se obtiene a partir de diferentes formas de onda que difieren en función de la historia de flashes inmediatamente precedentes.

3.5.1.2. Obtención del Kernel de Segundo Orden

Aunque en esta tesis se trabaja únicamente con los kernels de primer orden, vamos a hacer una introducción a los kernels de segundo orden, ya que muchos autores atribuyen ciertos cambios morfológicos de estos kernels a las capas internas de la retina y, por tanto, a las células ganglionares, implicadas en el glaucoma y otras enfermedades oftalmológicas importantes, y cuya respuesta no es posible obtener mediante ERG ni pERG. En [23] se hace una descripción más completa sobre los kernels de segundo orden.

El kernel de segundo orden es una medida de cómo la respuesta mfERG está influenciada por los procesos de adaptación de la retina a los flashes sucesivos. La amplitud del kernel de segundo orden es comparablemente menor que la de primer orden y, por tanto, más difícil de medir debido a la pobre relación señal/ruido. Comienza con un pico positivo al que sigue uno negativo, llamados P1 y N1, respectivamente. El primer corte del kernel de segundo orden mide el efecto de un flash inmediatamente anterior, el segundo corte del kernel de segundo orden mide el efecto del flash que se produjo dos frames anteriores al actual, y así sucesivamente. La figura 3.8 esquematiza cómo obtener el primer corte del kernel de segundo orden (las formas de onda no son las reales). La clave para entender este kernel es comparar las dos respuestas marcadas por las flechas. La flecha superior en la figura 3.8 indica la respuesta a un flash que es precedido por otro flash, mientras que la flecha inferior indica la respuesta a un flash que no es precedido por otro (precedido por un hexágono oscuro). Si estas dos respuestas no son idénticas, entonces hay un kernel de segundo orden (primer corte) y se calcula restando ambas respuestas. Concretamente, según se indica en la figura 3.8, el kernel de segundo orden se obtiene sumando todos los registros que siguen a un cambio, ya sea de blanco a negro o de negro a blanco, y

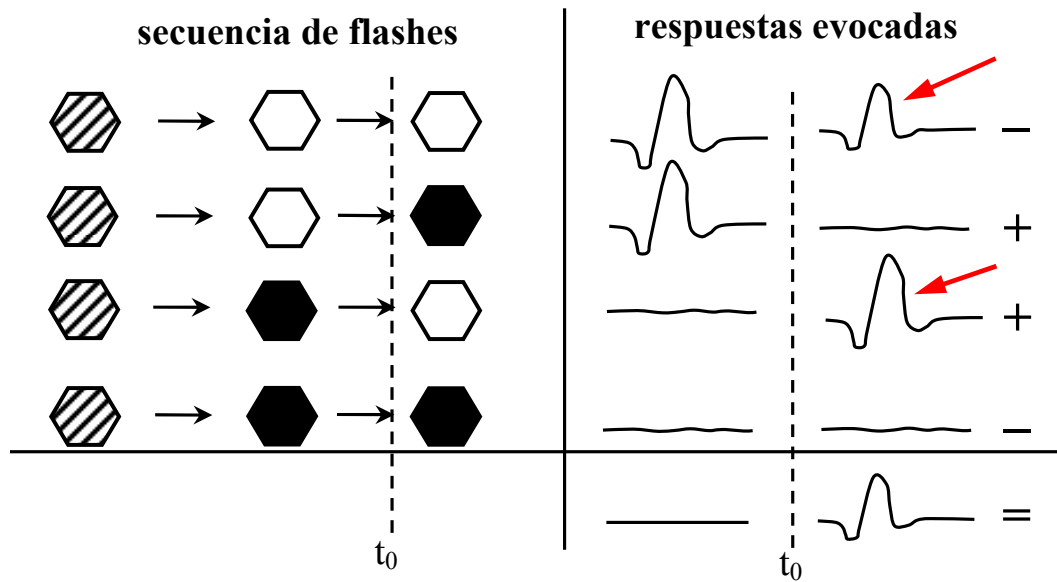


Figura 3.8: Obtención del primer corte del kernel de segundo orden

restando todos los registros que no siguen cambios. En esta figura se ha supuesto que el flash precedente ha reducido la respuesta del siguiente en un factor multiplicativo.

3.5.1.3. La secuencia-m

Los sistemas lineales se pueden describir completamente por su respuesta a una función de impulso. El sistema visual sin embargo, no es lineal. Las secuencias-m binarias son una clase especial de secuencias binarias pseudoaleatorias (también llamadas *ruido binario*) y sus propiedades estadísticas se parecen a las de las secuencias largas derivadas de procesos aleatorios, resultando útiles para el análisis de sistemas no lineales. Cuando se generan en la forma apropiada, podemos obtener un conjunto de secuencias-m ortogonales entre sí con las que estimular cada región de la retina, y esta propiedad permite seleccionar la respuesta de una región particular del estímulo entre la señal registrada, al tiempo que las diversas respuestas obtenidas de cada región no se interfieran mutuamente. En [8, 24] podemos encontrar información más detallada sobre secuencias-m y en [25] se estudia cómo hacer una selección apropiada de secuencias-m, pero no es el objetivo de esta tesis.

Cada segmento de la retina se estimula con la misma secuencia, pero desplazada en el tiempo. Así mismo, cada una de las secuencias representa ruido blanco con distribución binaria de amplitud. Si la longitud de las secuencias es $2^m - 1$, el desplazamiento entre cada secuencia es $2^m/n$ y $(2^m/n) - 1$ entre la primera y última secuencia, donde n es el número de secuencias. La secuencia original y todas las secuencias desplazadas en el tiempo son ortogonales entre sí.

Las secuencias-m tienen las siguientes propiedades [25, 26]:

- El período de la secuencia es $2^m - 1$, donde m es el orden del polinomio que la genera.
- Un ciclo de secuencia-m tiene un 1 más que ceros.

- Una secuencia-m puede ser decimada en 2^n columnas ($n \in \mathbb{Z}$). Cada columna contiene entonces una versión desplazada de la secuencia inicial. Este desplazamiento actúa como un retardo de tiempo que hace que las respuestas focales (de cada hexágono) aparezcan no correladas. La decimación de secuencias será tratada al final de esta misma sección.
- Tienen la propiedad de desplazamiento y suma: la suma de dos versiones desplazadas cualquiera de una secuencia-m es otra secuencia-m desplazada.
- Una secuencia-m tiene la propiedad de ventana: cada una de las palabras de m bits que la forman aparece sólo una vez.

Una característica especial de las secuencias-m generadas por desplazamiento de la secuencia original es que la correlación entre ellas es muy baja. Dadas dos secuencias binarias, S_1 y S_2 , se define su correlación como $C = (\text{n}^\circ \text{ de posiciones donde } S_1 \text{ y } S_2 \text{ coinciden}) - (\text{n}^\circ \text{ de posiciones donde } S_1 \text{ y } S_2 \text{ no coinciden})$.

En principio, podríamos usar otro tipo de secuencias de estimulación en mfERG, pero deberían ser seleccionadas cuidadosamente, ya que si tienen peores propiedades de autocorrelación podrían comprometer la ortogonalidad de las secuencias entre los diversos hexágonos, propiciando el solapamiento de kernels o contaminación cruzada. De hecho, no es posible evitar este problema, aunque haciendo una selección apropiada de las secuencias sí es posible asegurarse que esta contaminación se produzca fuera de las ventanas de tiempo de interés, usualmente 200 ms. En [24] se explica detalladamente cómo hacer uso de la propiedad de desplazamiento y suma para obtener las respuestas de segundo orden y cómo las respuestas de primer y segundo orden procedentes de diferentes regiones pueden llegar a solaparse.

Existen diversos factores a considerar cuando se decide usar una secuencia pseudoaleatoria binaria de estimulación, como la secuencia-m. Cuando decidamos la secuencia para obtener un conjunto de secuencias ortogonales, obtenemos siempre la misma secuencia original pero desplazada en el tiempo. Para obtener una separación clara de las respuestas obtenidas mediante correlación cruzada con estas secuencias, el desplazamiento entre secuencias debe de ser mayor que la ventana de tiempo de la respuesta evocada. Así, si suponemos que realizamos un mfERG con una secuencia-m de 15 bits, o sea, una secuencia de $2^{15} - 1 = 32767$ bits, usando una frecuencia de cuadro de 75 Hz y considerando una ventana de tiempo suficiente para una respuesta evocada de 200 ms, entonces el desplazamiento entre secuencias debe ser mayor que la siguiente relación:

$$\frac{\text{Ventana de tiempo}}{\text{Período base del estímulo}} = \frac{200ms}{13,33ms} = 16 \text{ pasos de secuencia (redondeado al superior)} \quad (3.1)$$

Debe asegurarse que las secuencias utilizadas para estimular las áreas individuales no se solapan en el tiempo. La probabilidad de crear secuencias defectuosas se incrementa a medida que crece el número de áreas estimuladas, o cuanto mayor es la longitud de la ventana de tiempo, así como a medida que la longitud de la secuencia-m es menor. Aunque escapa de nuestro propósito, el lector podrá encontrar información matemática

más detallada en [25] sobre la identificación apropiada de polinomios primitivos para evitar la contaminación cruzada en las respuestas mfERG. Todos estos factores son críticos para obtener una separación limpia de las respuestas multifocales y los diseñadores deberían tenerlas siempre en cuenta. Desafortunadamente, los fabricantes de sistemas multifocales no proporcionan información sobre sus secuencias, y los usuarios no tienen más remedio que confiar en los equipos que compran.

Una secuencia- m de longitud $2^m - 1$ se obtiene mediante un polinomio primitivo de orden m [26]. En la práctica, estas secuencias se pueden obtener con ayuda de un registro de desplazamiento con realimentación lineal (LFSR, linear-feedback shift register), consistente en un registro de desplazamiento cuyo bit de entrada es una función lineal de su estado previo. Como la única función lineal que opera con bits elementales es la XOR, el LFSR se construye con un registro de desplazamiento cuya entrada es la operación XOR de algunos bits de las etapas que lo componen. Las posiciones o etapas a realimentar son determinadas por los términos del polinomio. Los bits de salida de estas posiciones se combinan mediante una operación OR exclusiva o suma módulo 2, obteniendo un bit resultado que se realimenta a la entrada del registro de desplazamiento.

El bit que previamente estaba en la m -ésima posición (el de más a la izquierda) se desplaza y sale del registro para formar el primer término de la secuencia- m . La figura 3.9 muestra cómo generar una secuencia- m de longitud $2^4 - 1 = 15$ ($m=4$) haciendo uso del polinomio primitivo $x^4 + x + 1$. Las etapas que se usan para realimentar, determinadas por el polinomio, son la cuarta (x^4) y la primera (x). El registro se carga inicialmente con cualquier semilla distinta de cero, en nuestro ejemplo con 1010. El bit de mayor peso se usa para generar la secuencia- m y se necesitan 15 pasos para completar la secuencia. En la práctica, se usan polinomios de mayor grado para generar secuencias- m , comúnmente de 15 bits con un polinomio primitivo de grado 15 del tipo $x^{15} + x^{13} + x^{12} + x^{11} + x^6 + x^3 + x + 1$. Esto crea una secuencia- m de longitud $2^{15} - 1 = 32767$ pasos mediante un registro de desplazamiento de 15 bits, realimentando con una XOR las salidas de las etapas 15, 13, 12, 11, 6, 3 y 1.

Una vez tengamos la secuencia original, necesitamos crear a partir de ella un conjunto de secuencias ortogonales entre sí que se usarán para estimular las distintas áreas o hexágonos en los que vamos a dividir la retina. Este proceso se llama decimación, y usa la secuencia- m original para ir rellenando ordenadamente, de izquierda a derecha, todas las filas de 2^n columnas ($n \in \mathbb{Z}$ y $n > 0$). En la figura 3.10 se muestra este proceso, que se repite hasta que cada columna tenga una longitud de $2^m - 1$ bits ($2^m = 2^{(2^n)}$). El ‘1’ en rojo indica el comienzo de la secuencia. Tras rellenar toda la tabla, es fácil observar cómo cada columna acaba conteniendo una versión desplazada diferente de la misma secuencia original. Las 2^n nuevas secuencias- m desplazadas forman un conjunto ortogonal y podrían ser usadas para controlar hasta un máximo de 2^n segmentos de forma independiente.

3.5.2. Otros Paradigmas de Estimulación

En el caso de la mfERG estándar estudiada anteriormente, las componentes no lineales en la respuesta retiniana como consecuencia de la interacción entre respuestas a los flashes sucesivos, se extraen calculando los kernels de orden superior [23]. Aunque muchos estudios ya han demostrado que estas respuestas se ven afectadas por enfermedades de

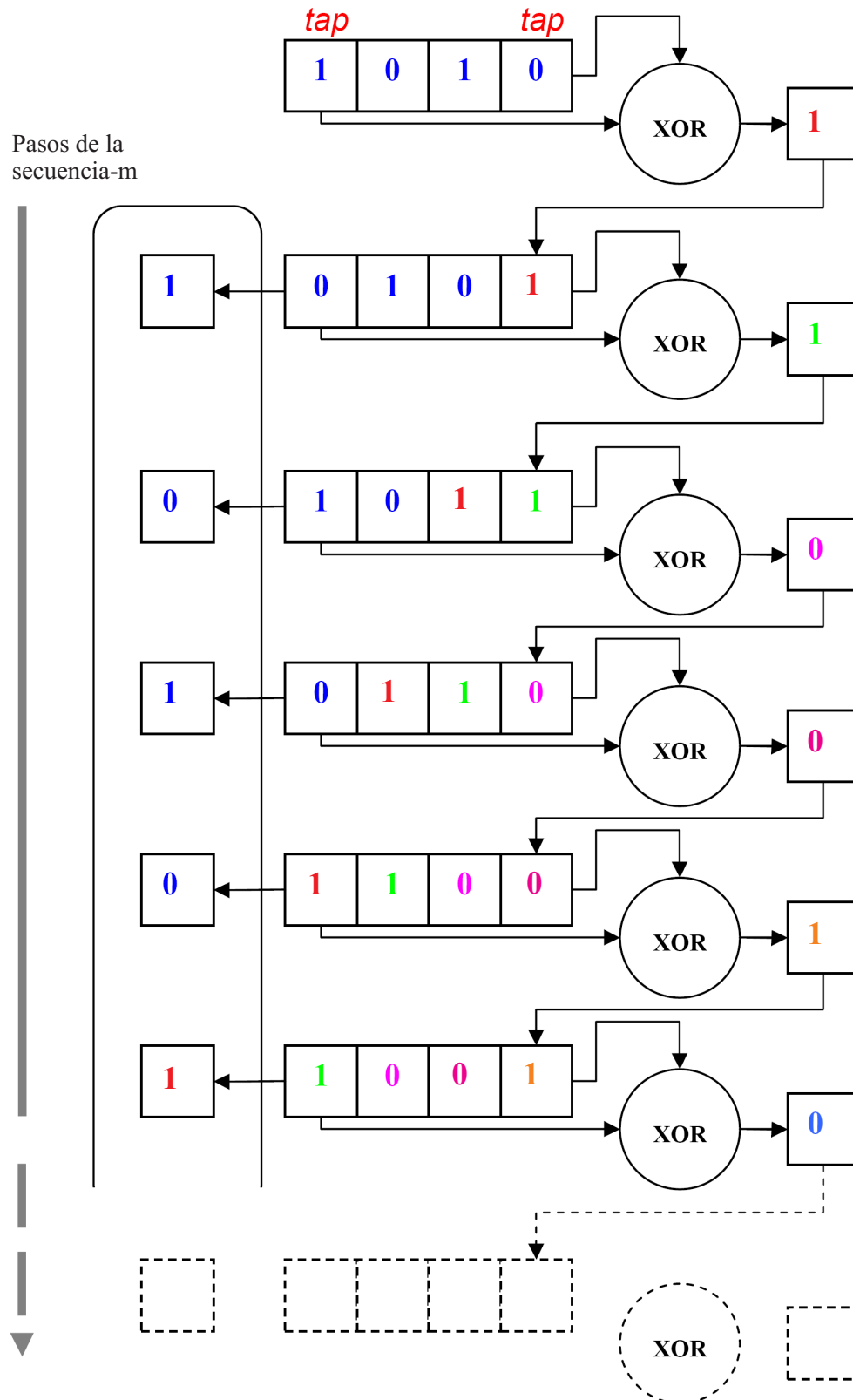


Figura 3.9: Generación de una secuencia-m de 15 bits a partir del polinomio $x^4 + x + 1$.

Secuencia 101011001000111							
Col1	Col2	Col3	Col4	Col1	Col2	Col3	Col4
①	0	1	0	①	0	1	0
1	1	0	0	1	1	0	0
1	0	0	0	1	0	0	0
1	1	1	①	1	1	1	①
				0	1	0	1
				1	0	0	1
				0	0	0	1
				1	1	①	0
				1	0	1	1
				0	0	1	0
				0	0	1	1
				1	①	0	1
				0	1	1	0
				0	1	0	0
				0	1	1	1

Figura 3.10: Decimación de la secuencia-m de 4 bits generada en la figura 3.9, 101011001000111. La secuencia va rellenando las filas de izquierda a derecha, como muestra la primera iteración del panel izquierdo.

la retina que afectan a sus capas internas, incluyendo potenciales de acción de las células ganglionares [27–32], los kernels de orden superior tienen un uso muy limitado, debido a la pobre relación señal/ruido y a las contribuciones de neuronas de capas tanto internas como externas.

Con objeto de obtener ciertos componentes electrofisiológicos específicos de las capas más internas de la retina (células amacrinas y ganglionares) sin necesidad de tener que hacer uso de los kernels de orden superior, han ido surgiendo nuevos paradigmas de estimulación [13,30], registro e incluso análisis de señales. Estos nuevos tipos de estimulación refuerzan las contribuciones de las células ganglionares y de la cabeza del nervio óptico, que suelen ser afectadas por el glaucoma. Para reforzar la contribución de la respuesta retiniana interna, estos nuevos paradigmas de estimulación usan flashes globales que se interponen en el tiempo para evocar una componente no lineal más grande [31,33–37]. Entre este tipo de técnicas que refuerzan estas componentes está el mfERG de flash global [30,35,38–42], el mfERG de doble flash global [31], los mfERG multiframe, como los que insertan tres flashes globales entre cada frame multifocal [36], el mfERG de secuencia lenta [17,42–45], mfERG de flash global con modulación de luminancia [37], etc.

Un grupo de estos paradigmas multifocales, las técnicas de Flash Global, que combinan la estimulación multifocal con flashes periódicos globales (de pantalla completa), se caracterizan por su habilidad de extraer una mayor contribución de las células ganglionares [Fortune2002, Palmowski-Wolfe2007]. Estas técnicas evocan una componente no lineal elevada en el mfERG, la *componente inducida*, que resulta de la interacción entre un flash focal y un flash global que evoca contribuciones laterales mediadas por la circuitería retinal interna. La componente inducida representa los efectos de las respuestas de

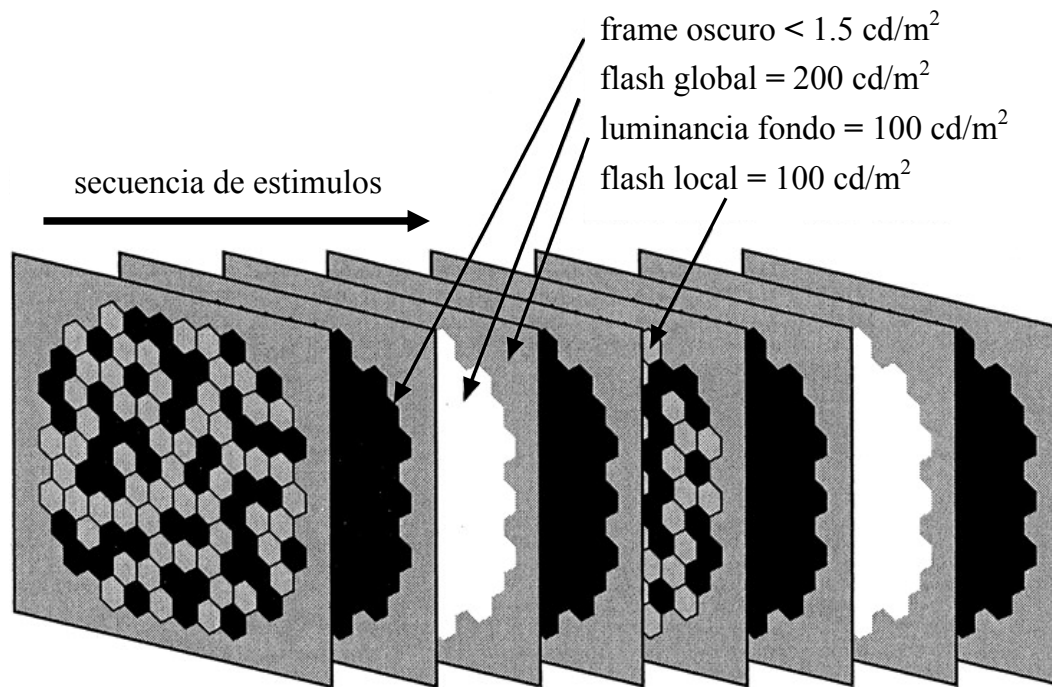


Figura 3.11: Secuencia de estimulación mfERG de flash global. Los valores de luminancia que aparecen sólo representan un ejemplo típico.

los flashes locales sobre las respuestas de los flashes periódicos globales intercalados entre los estímulos multifocales. Debido a que esta componente inducida contiene los efectos de los flashes focales sobre las respuestas inmediatamente siguientes que se evocan en el mismo segmento, así como en áreas que rodean a este segmento, que piensa que refleja propiedades de las respuestas generadas por las células ganglionares [Fortune2002].

Sutter y Bearse [21] llegaron a la conclusión de que el mfERG está formado por la suma de dos componentes, una componente retiniana y una generada por el nervio óptico. La componente retiniana tiene la misma forma para cualquier distancia dada desde la fóvea. La componente del nervio óptico también tiene la misma forma para cualquier distancia dada desde la fóvea, pero aparece desplazada en el tiempo en función de la distancia a la cabeza del nervio óptico. Se piensa que la componente de la cabeza del nervio óptico (ONHC, optic nerve head component) se produce por los potenciales de acción de los axones de las células ganglionares y se genera en la vecindad de la cabeza del nervio óptico. El tiempo de propagación de la ONHC tiene una elevada correlación con la longitud de las fibras nerviosas ganglionares y, por tanto, parece depender de la capa de fibras nerviosas [21, 46–49]. La existencia de la ONHC ha sido ampliamente estudiada [21, 50] y existe evidencia de que el glaucoma puede atenuarla o eliminarla [21, 38, 51].

El mfERG de flash global se diseñó para acentuar esta componente ONHC. La figura 3.11 muestra la secuencia de estimulación del mfERG, donde se aprecia que cada frame multifocal es seguido por tres frames: oscuro, flash global y oscuro. Así, podemos describir un ciclo completo con las iniciales M-O-F-O (multifocal-oscuro-flash-oscuro).

En el mfERG de flash global aparecen dos componentes en la respuesta (figura 3.12): la componente directa (DC) y la componente inducida (IC). La componente inducida representa el cambio que un flash local origina sobre la respuesta de un flash global.

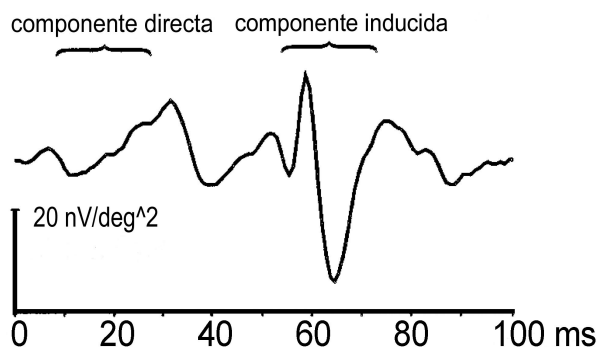


Figura 3.12: Respuesta típica obtenida para una estimulación mfERG de flash global.

Parece ser una respuesta no lineal que se origina principalmente en las capas internas de la retina [33].

En la figura 3.13 aparece un ejemplo de estimulación mfERG de doble flash global, junto a la respuesta evocada, particularizado para un hexágono determinado [31]. El primer frame que aparece es el multifocal (M), donde el hexágono puede aparecer encendido (símbolo '+') o apagado (símbolo '-'), dependiendo de la secuencia-m. Independientemente de ello, le siguen dos flashes globales precedidos y seguidos por frames oscuros. Aparecen tres ventanas de tiempo diferentes en la respuesta evocada: la respuesta al flash focal entre 10–40 ms (componente directa, DC) y las dos componentes inducidas por los flashes globales entre 40–70 ms (IC-1) y 70–100 ms (IC-2).

En este caso, el intervalo base del estímulo lo forman seis frames: M-O-F-O-F-O. La respuesta de primer orden se calcula de forma similar a como ya se explicó en el apartado 3.4.1.1. Así, para calcular la respuesta focal de un hexágono determinado sumamos las respuestas de todos los intervalos base que comiencen con el estímulo focal de dicho hexágono encendido, y restamos las que comiencen con el estímulo apagado. Por tanto, en un hexágono determinado aparecerán respuestas a flashes globales sólo si estos son influenciados de forma diferente por la respuesta al flash focal que les precede, que es el único frame que no es constante en los intervalos base individuales. De este modo, la presencia de una respuesta a un flash global demuestra a su vez la existencia de la adaptación retiniana, presumiblemente con origen en las capas internas de la retina.

Palmowski *et al.* [36] utilizaron un paradigma de estimulación similar, llamado muti-flash, pero usando tres flashes globales. En el caso de pacientes con glaucoma de ángulo abierto, encontraron cambios en la respuesta al segundo flash global que parecen indicativos de efectos de adaptación anómalos, presumiblemente debido a daños a la retina interna.

Otro paradigma de estimulación, el mfERG de flash global con modulación de luminancia, utiliza un flash global como en el caso del mfERG de flash global, pero el registro de datos se divide en varias sesiones en las que el paciente se somete a la prueba usando diferentes niveles de luminancia en los frames multifocales para cada sesión (figura 3.14). Luego se estudian los registros de cada sesión por separado. Así, Patrick *et al.* [37] concluyeron que en sujetos sanos la amplitud de la componente inducida (IC) de la retina periférica mostraba una dependencia lineal con la luminancia utilizada en los frames multifocales, mientras que la componente directa (DC) de la retina periférica se saturaba con

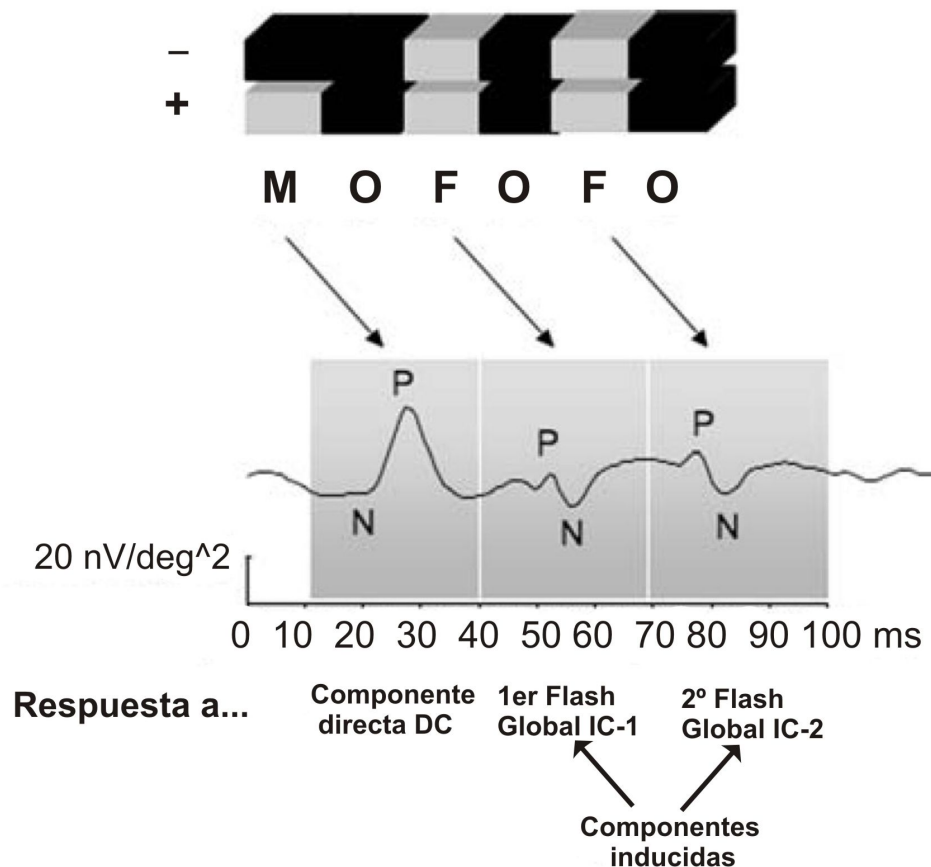


Figura 3.13: Secuencia de estimulación mfERG de doble flash global (arriba) para un hexágono determinado y la respuesta evocada (abajo).

los niveles más altos de luminancia. Esta saturación era menos obvia en el caso de sujetos afectados por glaucoma.

La estimulación multifocal puede ser ralentizada para eliminar las componentes no lineales en las respuestas evocadas y que se asimile más al ERG de campo completo, introduciendo varios frames oscuros de relleno entre cada frame multifocal. Esto da lugar a otro paradigma de estimulación conocido como mfERG de secuencia lenta. Wu y Sutter [17] insertaron tres flashes de relleno para evocar potenciales oscilatorios (OPs) en la respuesta retiniana y Hood *et al.* [19] modificaron el mfERG introduciendo siete flashes de relleno. En este caso, es común referirse a una estimulación mfERG de secuencia lenta con tres flashes de relleno como 'mfERG 3F', a una que inserta siete flashes de relleno como 'mfERG 7F', etc, y a una mfERG estándar como 'mfERG 0F' o mfERG de secuencia rápida. A medida que se introducen más flashes de relleno la morfología de la señal obtenida en cada hexágono cambia y se va pareciendo más a la del ERG de campo completo [14]. Así, los cambios más significativos aparecen en el pico P1 que es simple en el caso de 0F, transformándose en una onda de múltiples picos, similar a la 'onda b' y los 'OPs' del ERG de campo completo, en el caso de introducir siete flashes de relleno.

Los cambios más obvios en el mfERG asociados a defectos progresivos del campo visual, resultan ser las pérdidas de los potenciales oscilatorios [Fortune2002, Rangaswamy2006, Zhou2007]. Sin embargo, las respuestas multifocales generadas mediante una estimulación

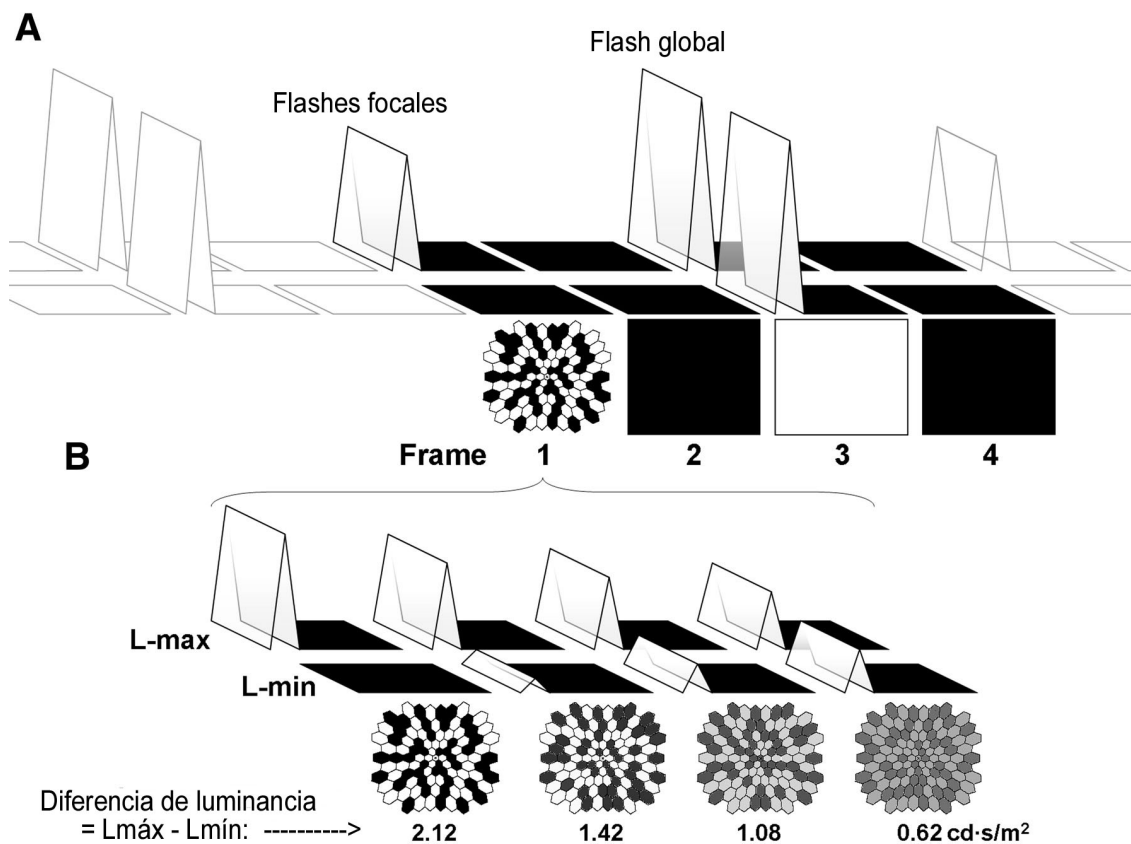


Figura 3.14: (A) Secuencia de estimulación de flash global, donde la diferencia de energía lumínica (B) entre los hexágonos encendidos y apagados del frame multifocal ($L_{\text{máx}} - L_{\text{mín}}$), en cuatro sesiones de registro diferentes con el mismo paciente, se configuraron con distintos valores.

clásica (sólo con secuencia-m) contienen una contribución muy reducida de las células ganglionares, lo cual limita la utilidad de dicho paradigma de estimulación si se desea aplicarlo para la valoración funcional en el glaucoma [11].

Los potenciales oscilatorios aparecen como una serie de pequeñas oscilaciones (3–5 o más) de alta frecuencia en la pendiente de subida entre las ondas N1 y P1. En un ojo sano, aparece una variación en la actividad de los OPs con la excentricidad de la retina [17,52,53], apareciendo con más amplitud en las regiones parafoveales. Además, los OPs son más prominentes en la retina temporal que en la nasal. En cambio, en ojos con ciertas patologías en las capas internas de la retina que atenúan o eliminan los OPs, como la retinopatía diabética y el glaucoma, se obtienen registros con apariencia más simétrica como consecuencia de ello.

Debe tenerse en cuenta que cuando un frame es activo para un hexágono éste sólo aparece encendido entre 1 y 2 ms, permaneciendo apagado la mayor parte del tiempo. Por otra parte, la probabilidad que tiene cada hexágono de encenderse en cada frame es de 0.5, de acuerdo al carácter aleatorio de la secuencia-m. Así, si utilizamos siete frames de relleno (mfERG 7F), los flashes locales no podrán aparecer más próximos que unos 106 ms ($13.33 \text{ ms} \times 8$) y aparecerán separados una media de 212 ms.

3.5.3. Aplicaciones Clínicas y Limitaciones de la mfERG

En este apartado haremos un resumen actualizado de las aplicaciones clínicas y limitaciones de la electrorretinografía multifocal. Como ya se ha comentado, la mfERG estándar mide fundamentalmente las funciones del sistema de conos, estando la respuesta de primer orden dominada principalmente por células de las capas retinianas externas, tal como los fotorreceptores y las células bipolares *on* y *off* [54]. Por otra parte, se sugirió que la respuesta de segundo orden reflejaba la actividad retiniana interna de las células ganglionares. Sin embargo, posteriormente se ha demostrado que existe una correlación pobre entre las distribuciones espaciales de las respuestas de segundo orden y las células ganglionares retinianas [55]. Por tanto, en contraste con la respuesta de primer orden, el kernel de segundo orden no es una respuesta generada por células retinianas específicas, sino una medida de cómo un flash precedente afecta a la respuesta multifocal debido a los mecanismos de adaptación no lineales de la retina.

Aparte de usar el mfERG para registrar las respuestas procedentes del sistema de conos, también se puede hacer un registro mfERG mediado por bastones a través de la adaptación a la oscuridad e insertando frames oscuros entre los flashes multifocales, con objeto de estudiar la función topográfica del sistema de bastones.

Existen factores importantes que pueden afectar a las respuestas mfERG, incluso de sujetos sanos, como la edad, cataratas, errores refractivos del ojo, etc. Existen varios estudios que han investigado los efectos de la edad en los registros mfERG [56–68]. En general, la mayoría de ellos encontraron reducciones en las amplitudes y retardos que se incrementaban con la edad. También se encontró que el efecto de la edad era más marcado en la zona central de la retina que en su periferia. Estos resultados marcaron la importancia de desarrollar una normativa y darla a conocer a los usuarios por parte de los laboratorios fabricantes de equipos.

En cuanto a la existencia de cataratas, éstas pueden producir una dispersión de la luz y existen estudios que demuestran cómo pueden modificar asimismo las respuestas multifocales [69–72]. Básicamente, se encontró que las amplitudes de las ondas N1 y P1 de la mácula central se veían significativamente reducidas a medida que el grado de severidad de las cataratas era mayor.

Por su parte, la longitud axial del ojo o longitud del eje óptico y los errores de refracción, como la miopía, también pueden influir en los resultados de los registros y existen varios estudios que lo confirman [73–75]. En este caso, se encontró que las amplitudes se veían reducidas y los tiempos implícitos más retardados a medida que se incrementaban los errores refractivos. En cambio, el aumento de la longitud axial afectaba básicamente en la reducción de las amplitudes y no tanto en los retardos.

Las aplicaciones clínicas de la mfERG son múltiples, unas con mayor y otras con menor éxito, y crecen a medida que se sigue investigando en este campo. Pasaremos a comentar brevemente algunas de ellas y nos centraremos más en el estado del arte sobre el análisis de registros mfERG glaucomatosos, ya que es el punto central de esta tesis. Para un estudio en mayor profundidad sobre el amplio uso de esta técnica en distintas patologías, así como el estudio de los efectos que ciertos fármacos provocan en la retina, se recomienda consultar [76].

3.5.3.1. Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)

La degeneración macular asociada a la edad (AMD, en inglés) es una causa común de incapacidad visual en la población de edad más avanzada y la mfERG ya se ha usado para valorar la extensión de los daños retinianos en este tipo de enfermedad [68, 77–84]. En pacientes que padecían AMD en etapas precoces se apreció una reducción significativa en la amplitud de la onda P1 foveal y un retardo en el tiempo implícito de la onda N1, comparados con los obtenidos en sujetos de control de la misma edad. Palmowski *et al.* obtuvieron una buena correspondencia topográfica entre los resultados del mfERG y los cambios anatómicos detectados en la retina con otras técnicas [68]. Sin embargo, sólo estudiaron tres pacientes y otros autores en estudios posteriores han demostrado que las anomalías detectadas con mfERG aparecen más difuminadas, comparadas con los cambios morfológicos.

Feigl *et al.* compararon el uso del mfERG con varias técnicas subjetivas de medida de la función visual en AMD precoz, como la visión del color y la sensibilidad al contraste [79]. El resultado es que con el mfERG no fue posible discriminar entre sujetos de control y pacientes precoces afectados por AMD, mientras que sí fue posible discriminarlos mediante las técnicas subjetivas. Posteriormente, los mismos autores demostraron que usando una estimulación mfERG de flash global mejoraba el diagnóstico de AMD precoz, comparada con la mfERG convencional [77].

Aunque la mfERG parece resultar útil en el diagnóstico de la degeneración macular asociada a la edad, se debe avanzar más en su estudio para optimizar su uso en el diagnóstico de esta enfermedad [84].

3.5.3.2. Retinopatía Diabética

La retinopatía diabética es una complicación importante de la diabetes mellitus y puede conducir a una incapacidad visual importante. Existe un gran número de estudios donde la mfERG también se ha usado para evaluar la función retiniana en este tipo de enfermedad. En casi todos los casos se ha demostrado que las medidas de tiempos implícitos son más sensibles, comparadas con los cambios en las amplitudes, a la hora de detectar la disfunción retiniana [16, 85–90]. Existen otros estudios donde la aplicación de la mfERG ha ayudado a entender mejor los cambios funcionales que sufre la retina en enfermos precoces con diabetes. Incluso, se ha utilizado esta técnica en estudios longitudinales para la predicción de la aparición futura del glaucoma [91, 92].

3.5.3.3. Retinosis Pigmentosa

La retinosis pigmentosa (RP) engloba un grupo de afecciones hereditarias y esporádicas de la retina, caracterizadas por ciertas disfunciones de los fotorreceptores y del epitelio pigmentario retiniano. El ERG de campo completo ha venido usándose tradicionalmente, pero como éste sólo mide la respuesta de masa de toda la retina, resulta imposible valorar de forma específica la respuesta central de la retina. El mfERG, en cambio, ha sido ampliamente utilizado en RP para evaluar las variaciones en las disfunciones retinianas tanto centrales como de otras pequeñas áreas [93–97].

Según estos estudios previos, el mfERG resulta útil a la hora de diferenciar áreas afectadas de las no afectadas por RP. En [97] se muestra que tanto la amplitud como el tiempo implícito se ven alterados y son dependientes del grado de excentricidad en la retina que tiene la zona afectada. En este mismo estudio se observó que los pacientes afectados por RP presentaban reducciones significativas en las amplitudes de respuesta para cualquier excentricidad en la retina, mientras que los tiempos implícitos se encontraban dentro de lo normal en zonas centrales y aparecían significativamente retardados en la retina periférica.

Holopigian *et al.* [95] utilizaron parámetros especiales en el mfERG y estudiaron tanto el mfERG mediado por conos como el mfERG mediado por bastones en pacientes con RP. Los resultados mostraron que mientras que en el mfERG mediado por conos las amplitudes de respuesta y los tiempos implícitos presentaban correlaciones significativas con la extensión de pérdida de campo visual, en el mfERG mediado por bastones no se apreciaba correlación alguna.

Por otra parte, en otro estudio por Hood *et al.* [96] se observó que sólo el tiempo implícito, y no la amplitud de respuesta, presentaba correlación con las posiciones de pérdida de sensibilidad visual. Parece ser que las medidas de tiempos implícitos son más importantes que las de amplitudes, a la hora de valorar las posiciones de las áreas afectadas en pacientes con RP en etapas tempranas.

3.5.3.4. Glaucoma Primario de Ángulo Abierto

El glaucoma de ángulo abierto es una causa importante de ceguera [98] y afecta en torno al dos por ciento de la población con edad superior a 40 años en los países industrializados [99]. Se produce una pérdida progresiva de las células ganglionares que resulta en una atrofia del nervio óptico y con pérdida irreversible del campo visual.

El glaucoma primario de ángulo abierto (POAG, Primary Open Angle Glaucoma) es la forma más corriente de glaucoma, responsable del 60–70 % de todos los casos. El calificativo de *primario* hace referencia a que no existe otra enfermedad que lo cause, mientras que *ángulo abierto* significa que el ángulo iridocorneal es normal. La evolución es lenta, no existen síntomas aparentes pero se deteriora progresivamente la visión, por ello se le ha llamado “el ladrón de la vista”.

La búsqueda de nuevas técnicas que monitoricen la funcionalidad de las células ganglionares está motivada por la posible detección más precoz y precisa del glaucoma, así como para posibilitar su tratamiento en estadios más tempranos. Los métodos para la detección y mapeo de las áreas disfuncionales retinianas proporcionan un medio, tanto para identificar mejor a personas con riesgo de glaucoma, como para hacer un seguimiento de pacientes bajo tratamiento. Existen evidencias de la posible detección de cambios funcionales en etapas precoces, antes de que ocurra una pérdida significativa de fibras ganglionares, en una etapa donde aún puede resultar reversible dicha pérdida mediante una intervención inmediata [14]. El reciente desarrollo de nuevas tecnologías diseñadas para obtener medidas reproductivas de la anatomía de las capas de fibras nerviosas y del nervio óptico, así como de las nuevas técnicas que permiten valorar la función visual, prometen mejorar nuestro entendimiento de la relación existente entre las alteraciones estructurales y funcionales en el glaucoma.

Los métodos clínicos actuales para la detección y monitorizado del glaucoma se basan principalmente en técnicas psicofísicas (campimetrías) y estructurales de la retina (tomografía de coherencia óptica). La campimetría de Humphrey (HVF) es la técnica más comúnmente usada en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma [100]. La principal limitación del HVF es la naturaleza subjetiva que introduce en sus medidas, dando lugar a un número elevado de falsos positivos y negativos.

La electrorretinografía multifocal también encuentra cabida en el diagnóstico del glaucoma, aunque su validez clínica todavía es muy debatida y se encuentra en constante evolución. En la siguiente sección sobre el estado del arte, se hará un breve recorrido por las diferentes técnicas de análisis de registros mfERG que se han ido investigando, comentando algunas de sus fortalezas y debilidades.

3.5.4. Estado del arte en el análisis de señales mfERG

En vista de la capacidad de la mfERG en la medida objetiva de las respuestas topográficas de la retina, han ido apareciendo múltiples estudios donde se aplica esta técnica para evaluar los cambios funcionales producidos por el glaucoma [18, 27, 29–31, 35–37, 44, 51, 101–107].

Actualmente, los métodos utilizados para analizar las señales mfERG están principalmente basados en la medida de amplitudes [35, 108], latencias [109], o bien ambas [37]. Otros trabajos analizan con mayor detalle la forma de onda, detectando en ella por ejemplo la onda S, ya que su amplitud está relacionada con el desarrollo del glaucoma [110].

Chan y Brown [27] observaron que los pacientes con glaucoma presentaban reducciones significativas en las amplitudes de las respuestas de primer y segundo orden, comparadas con las de los sujetos de control. Sin embargo, no dejaron claro si esas variaciones en el mfERG eran representativas de los defectos del campo visual, ya que no realizaron un análisis de correlación con las anomalías en el campo visual.

Hasegawa *et al.* [103] evaluaron la relación entre los cambios en el kernel de primer orden y la pérdida de campo visual en pacientes con glaucoma, concluyendo que en pacientes con POAG aparecían cambios pequeños, pero significativos, en los tiempos implícitos de las ondas P1 y N2, comparados con los de control. Sin embargo, no apreciaron diferencias significativas en las amplitudes de respuesta entre los grupos POAG y de control, lo cual contradice al estudio comentado anteriormente. También observaron que los tiempos implícitos, y no las amplitudes de respuesta, correlaban exitosamente con los valores de sensibilidad obtenidos mediante perimetría estática. Similarmente, Hood *et al.* [104] encontraron valores medios significativamente más altos en los tiempos implícitos de la onda P1 para los pacientes con glaucoma, aunque algunos pacientes exhibían tiempos implícitos normales, a pesar de su pérdida de campo visual severa.

Chan [101] redujo el contraste de la estimulación al 50 %, en lugar de utilizar el mfERG con estimulación convencional, y observó que los potenciales oscilatorios del kernel de primer orden se veían reducidos en dos pacientes con POAG. La reducción de estos componentes oscilatorios también se correlaba con el cuadrante que presentaba pérdida de campo visual ocasionada por el glaucoma. En otro estudio por Fortune *et al.* [102] no se apreciaron diferencias significativas entre las densidades de respuesta de los hemisferios

afectados y no afectados, con lo que este hallazgo puso de manifiesto una falta de correspondencia espacial entre el mfERG y las sensibilidades obtenidas mediante campimetría. En otro estudio, Palmowski *et al.* [105] observaron que a pesar de los retardos significativos encontrados en los tiempos implícitos en el grupo de glaucoma, existían solapes en los parámetros entre los pacientes POAG y los controles. Todos estos resultados demostraron que la mfERG no es muy fiable en la detección y monitorización de la pérdida funcional causada por glaucoma.

También se ha estudiado la utilidad del kernel de segundo orden para hacer valoraciones en glaucoma. Hood *et al.* [104] encontraron que no había una diferencia significativa en la relación de amplitudes entre los kernels de primero y segundo orden en los pacientes de glaucoma, cuando se comparaban con los de control. En otro estudio por Sakemi *et al.* [106] se demostró que ninguno de los dos kernels apreciaba cambios que reflejara de manera precoz los defectos del campo visual producidos por glaucoma. Palmowski *et al.* [29] también observaron que, aunque existía una correlación significativa entre la respuesta de segundo orden y los campos visuales, los cambios que se producían en el tiempo eran tan pequeños que la mfERG no resultaba suficientemente sensible para hacer una valoración de cambios funcionales en POAG. Todos estos resultados sugirieron que aunque los cambios en las respuestas de segundo orden se deben a las anormalidades en los mecanismos de adaptación de la retina interna, no significa necesariamente que estas anormalidades reflejen daños en las células ganglionares, por lo que esto no resulta útil en la investigación del daño causado por el glaucoma [111].

Por otra parte, Zhou *et al.* [45] siguieron un enfoque muy diferente a los anteriores, al hacer uso de un método de análisis llamado *matching pursuit* (MP), un análisis tiempo-frecuencia, para identificar y caracterizar los potenciales oscilatorios presentes en los registros multifocales presentes en primates. Uno de los principales inconvenientes del análisis MP es que necesita realizar una búsqueda exhaustiva en un gran diccionario de funciones elementales (átomos Gabor) durante el proceso de descomposición. Por lo tanto, este método de descomposición está asociado con una gran demanda de carga computacional. Además, es un estudio no concluyente, ya que se hizo sobre primates con glaucoma experimental y los autores tampoco reportan resultados de sensibilidad ni especificidad.

En vista de la falta de sensibilidad que demostraron todos estos estudios que utilizaban cualquiera de los dos kernels, se continuó investigando en el uso de componentes específicos del mfERG que resultaran útiles a la hora de evaluar los daños ocasionados por el glaucoma [49,104,110,112,113], así como en el uso de otros paradigmas de estimulación que refuerzan la contribución de las células ganglionares en las respuestas evocadas [17,19,21,30,31,33–45] pero, de momento, los resultados obtenidos no son concluyentes.

Por lo tanto, es razonable sugerir que para determinar de una forma más sensible el estado glaucomatoso o sano de cada uno de los sectores que componen la retina, se debería realizar una caracterización exhaustiva de los registros multifocales. El objetivo de esta tesis es precisamente contribuir al análisis de registros multifocales, para obtener un diagnóstico más sensible y fiable del glaucoma, utilizando varias técnicas hasta ahora no aplicadas en este campo.

3.6. Resumen

En este capítulo se ha comenzado revisando brevemente el ERG de flash global, el ERG de patrón (pERG) y los VECP, para luego profundizar en la electrorretinografía multifocal (mfERG), describiendo sus posibilidades y ventajas frente al ERG de campo completo y al pERG. Se ha descrito en detalle la generación de la *secuencia m*, base de la técnica multifocal, así como los diferentes paradigmas de estimulación que han ido surgiendo para evocar respuestas de la retina con diferentes matices. También se han enumerado las principales aplicaciones clínicas del mfERG, así como sus ventajas y limitaciones. En la última sección se ha hecho un breve recorrido por el estado del arte en el análisis de registros mfERG.

Capítulo 4

Herramientas Matemáticas y Estadísticas

Índice

4.1. Introducción	51
4.2. Transformada Wavelet Continua	51
4.3. Transformada Wavelet Discreta	60
4.3.1. Pares de Wavelets Biortogonales	67
4.4. Paquetes Wavelet	69
4.5. Redes Neuronales SLFN	71
4.6. Redes Neuronales de Base Radial	74
4.7. Algoritmo ELM (Extreme Learning Machine)	76
4.8. Herramientas Estadísticas	78
4.8.1. Sensibilidad, Especificidad y Tabla de Contingencia	78
4.8.2. Valores Predictivos VPP y VPN	79
4.8.3. Cocientes de Probabilidad CP+ y CP−	80
4.8.4. Curva ROC	80
4.8.5. Valor P y Test de Fisher	81
4.9. Resumen	83

4.1. Introducción

Este capítulo se dedicará al estudio de las herramientas matemáticas y estadísticas específicas que han sido más relevantes para el desarrollo de esta tesis, aportando únicamente los detalles de las mismas que se han creído convenientes conocer para llegar a una buena comprensión de su aplicación en los capítulos posteriores.

Se comenzará con una introducción a la *transformada wavelet continua*, para luego adentrarse en su versión discreta y su relación con los bancos de filtros. Será analizada más detalladamente una de las wavelets biortogonales, la *bior3.1*, por ser una de las que se ha utilizado en esta tesis, junto a la wavelet *Morlet*. Para finalizar esta sección, se realiza un breve estudio de los paquetes wavelet, ya que también han sido una herramienta clave usada en este trabajo.

En la sección 4.4 de este capítulo se hace una introducción a un tipo de red neuronal, la SLFN (Single hidden Layer Feedforward Networks). Su estudio se hace desde un enfoque específico al tipo de red empleada, asumiendo que el lector posee conocimientos básicos en esta área. En la sección 4.5 se hace un breve resumen de las redes neuronales de base radial, herramientas también utilizadas en este trabajo. En la sección 4.6 se expone el método de aprendizaje usado, particularizado para las redes SLFN, de reciente aparición y llamado *algoritmo de aprendizaje extremo* (ELM). En el último apartado se termina estudiando varios procedimientos estadísticos útiles para determinar la capacidad de las pruebas clínicas en lo que se refiere a la correcta clasificación de los sujetos.

4.2. Transformada Wavelet Continua

Tradicionalmente, la transformada de Fourier ha sido la más empleada para obtener el espectro frecuencial de las señales. Sin embargo, el principal inconveniente de esta transformada es que en el dominio de la frecuencia pierde toda información temporal. Cuando miramos la transformada de Fourier de una señal resulta imposible apreciar cuándo tuvo lugar un evento espectral particular. Si las propiedades de esa señal no cambian en el tiempo, decimos que se trata de una señal estacionaria o periódica y no tiene importancia el inconveniente mencionado anteriormente. Sin embargo, la mayoría de las señales que se encuentran en la naturaleza contienen numerosas características no estacionarias o transitorias: derivas, tendencias, cambios abruptos, así como comienzos y terminaciones de ciertos eventos. Estas características son a menudo la parte que nos interesa más de la señal y el análisis de Fourier no resulta apropiado para detectarlas.

En un intento de corregir esta deficiencia, Dennis Gabor [114] adaptó la transformada de Fourier para analizar sólo una pequeña sección de la señal en cada instante de tiempo, técnica que se conoce como inventanado de la señal. La adaptación de Gabor, llamada transformada de Fourier de corto plazo o tiempo reducido (STFT, Short-Time Fourier Transform), mapea una señal en una función bidimensional del tiempo y de la frecuencia, aunque sin poder establecer una relación tiempo-frecuencia instantánea como se demuestra en el principio de incertidumbre de Heisenberg. Esta transformada proporciona alguna información sobre el tiempo y la frecuencia, determinando el tamaño del inventanado un compromiso entre la precisión que deseamos obtener en el tiempo y la frecuencia. Pero

aparece el problema de que la ventana temporal que elegimos es la misma para todas las frecuencias, lo cual nos lleva a perder información frecuencial a resoluciones de bajas frecuencias y temporal en altas frecuencias.

El análisis Wavelet [115–129] representa el siguiente paso lógico: una técnica donde se utilicen ventanas con tamaño variable. El análisis Wavelet permite utilizar intervalos temporales largos donde queramos más información precisa de baja frecuencia, y enventanados más cortos donde queramos una información de alta frecuencia. La figura 4.1 muestra las diferentes características que distinguen a cada una de las principales técnicas de análisis de señales: el dominio temporal (Shannon), el dominio de frecuencias (Fourier), el STFT (Gabor) y el análisis Wavelet.

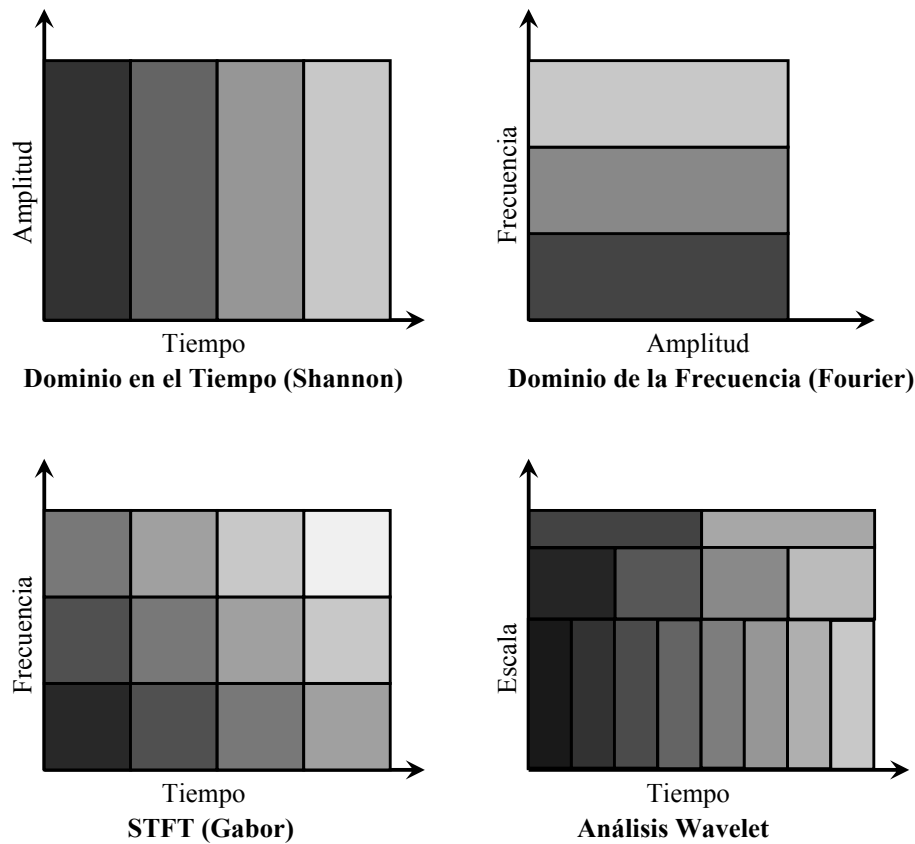


Figura 4.1: Diferencias existentes entre cada uno de los principales métodos de análisis de señales (extraído de Mathworks, 1997).

Una ventaja importante del análisis Wavelet es la habilidad para realizar análisis locales. Consideremos, por ejemplo, una señal sinusoidal con una pequeña discontinuidad, tan pequeña que apenas es visible. Una representación de los coeficientes de Fourier de esta señal no mostraría nada particularmente interesante: un espectro plano con dos picos representando una única frecuencia. No obstante, una representación de los coeficientes wavelet mostraría claramente la situación de la discontinuidad en el tiempo. Por tanto, el análisis Wavelet es capaz de revelar aspectos de los datos que otras técnicas de análisis de señales pierden, aspectos tales como tendencias, puntos de ruptura, discontinuidades, e incluso patrones fractales o de diversas morfologías que podemos llegar a desenmascarar en las señales haciendo uso de la transformada wavelet continua.

Una wavelet es una forma de onda, de duración limitada, que tiene un valor medio de cero. Si comparamos, como ejemplo, las wavelets con las formas de onda de la función $\sin(x)$ (éstas últimas son la base del análisis de Fourier), las sinusoides no tienen una duración limitada, es decir, se extienden infinitamente. De esta forma, mientras que las sinusoides son suaves y predecibles, las wavelets tienden a ser irregulares y asimétricas (figura 4.2).

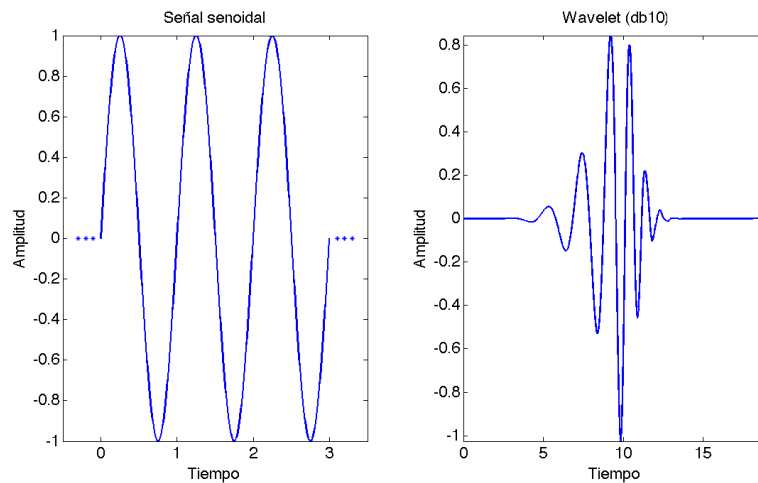


Figura 4.2: Comparación entre una senoide (base del análisis de Fourier) y una wavelet.

Mientras que el análisis de Fourier consiste en descomponer una señal en ondas senoidales de distintas frecuencias, el análisis wavelet descompone la señal en diferentes versiones desplazadas y escaladas de la wavelet original o wavelet madre.

Las señales con cambios bruscos pueden ser mejor analizadas con una wavelet irregular que con una senoide suave. De esta forma, las características locales se describen más adecuadamente con wavelets, ya que tienen una extensión local.

Matemáticamente, el proceso del análisis de Fourier está representado por la transformación de Fourier:

$$F(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)e^{-j\omega t} dt \quad (4.1)$$

Los resultados de la transformación son los coeficientes de Fourier $F(\omega)$ que, una vez multiplicados por las sinusoides de frecuencia ω , proporcionan las componentes senoidales que constituyen la señal original.

Similarmente, la transformación wavelet continua (CWT, *Continuous Wavelet Transform*) se define como:

$$C(\text{escala}, \text{posición}) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)\psi(\text{escala}, \text{posición}, t) dt \quad (4.2)$$

El resultado de la CWT son muchos coeficientes wavelet C , los cuales son función de la escala y la posición. Multiplicando cada coeficiente por la versión apropiada de la wavelet desplazada y escalada proporciona las wavelets constituyentes de la señal original. Gráficamente, el proceso se muestra en la figura 4.3.

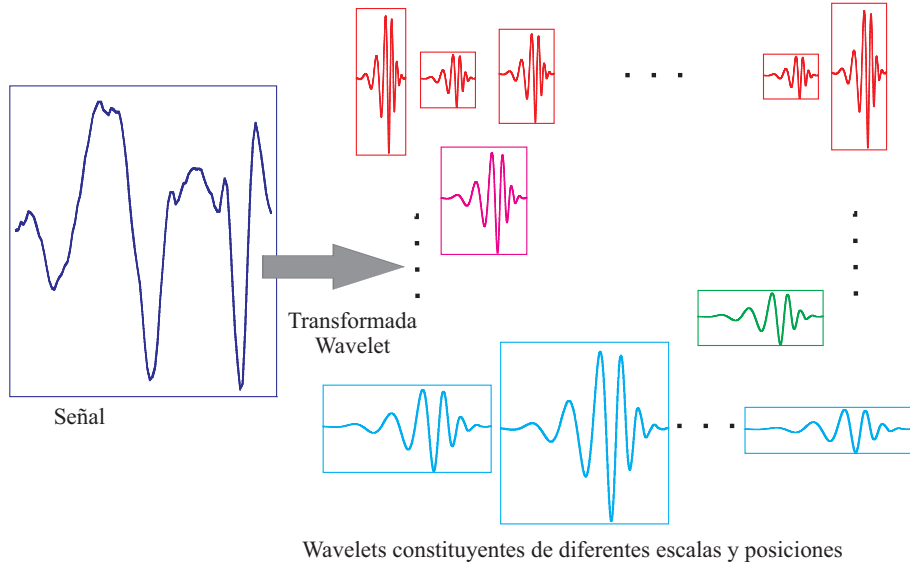


Figura 4.3: Descomposición de una señal en sus wavelets constituyentes.

Escalar una wavelet significa dilatarla o comprimirla en el eje del tiempo por un factor de escala a . Cuanto más pequeño es el factor de escala, más comprimimos la wavelet. Como es lógico, el factor de escala está íntimamente relacionado con las componentes frecuenciales de la wavelet, poseyendo componentes frecuenciales más elevadas cuando menor es el factor de escala a . Desplazar la wavelet significa simplemente retrasar su comienzo un valor k , lo cual, para una función $f(t)$ se representaría matemáticamente como $f(t - k)$. Si la wavelet es compleja (cuantificada con valores complejos), la CWT es también una función compleja de la escala y de la posición, y si la wavelet es real, también lo es la CWT.

Sea $\psi(t)$ una función real o compleja en $L^2(R)$. Se dice que $\psi(t)$ es una wavelet si y sólo si su transformada de Fourier $\Psi(\omega)$ satisface:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \frac{\|\Psi(\omega)\|^2}{\|\omega\|} = C_{\psi} < \infty \quad (4.3)$$

Esta condición, llamada de *admisibilidad*, implica que su componente frecuencial a $\omega = 0$ es nula, o sea:

$$\|\Psi(\omega)\|_{\omega=0}^2 = 0 \Rightarrow \int_{-\infty}^{\infty} \psi(t) dt = 0 \quad (4.4)$$

lo que significa que $\psi(t)$ es oscilatoria y su área o valor medio vale cero (su componente continua es nula). Esto significa también que el espectro de las wavelets es del tipo *paso*

banda. Sea $\psi_a(t)$ la función de dilatación por un factor de escala $a > 0$ de $\psi(t)$:

$$\psi_a(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t}{a}\right) \quad (4.5)$$

el factor $\frac{1}{\sqrt{a}}$ en la expresión anterior se usa para normalización de energía.

Finalmente, una expresión matemática más formal para la CWT de una función $f(t) \in L^2(R)$, para una escala a y una posición b , es:

$$C(a, b) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \psi^*\left(\frac{t-b}{a}\right) dt \quad (4.6)$$

donde $*$ representa el complejo conjugado. Esta ecuación define una operación de correlación de la función wavelet base con la señal en cada punto en el tiempo y sobre un rango de escalas (la wavelet es dilatada en el tiempo a medida que incrementamos a).

El término $\frac{1}{\sqrt{a}}$ asegura que la wavelet posea la misma energía en todos los valores de escala a (y también para todos los valores de b , ya que las traslaciones no afectan a la energía de la wavelet). Si $b = 0$ y $a = 1$, entonces tenemos la wavelet en su forma natural, lo que llamamos *wavelet madre*.

Así pues, la transformación wavelet es una operación lineal que descompone la señal en componentes que aparecen a diferentes escalas o resoluciones. La transformada wavelet continua es la suma de la señal a lo largo de todo el tiempo, multiplicada por versiones de la wavelet madre (versiones dilatadas/comprimidas y adelantadas/retardadas). Con este proceso se obtienen los coeficientes wavelet, que son función de la escala y la posición. Una forma muy sencilla e intuitiva para calcular la CWT de una señal sería a través de los siguientes cinco pasos:

1. Tomar una wavelet y compararla con el segmento de señal a analizar localizado en la ventana inicial de tiempo. Esta ventana de tiempo tiene la misma extensión que la wavelet.
2. Calcular la correlación, C , que existe entre la wavelet y esta sección de la señal. Cuanto más elevada sea C , más similitud existe. Es importante tener en cuenta que los resultados dependerán de la forma de la wavelet elegida (Figura 4.4a).
3. Desplazar la wavelet hacia la derecha y repetir los pasos 1 y 2 hasta que se haya cubierto toda la señal (Figura 4.4b).
4. Expandir la wavelet en la escala de tiempo y repetir los pasos 1-3 (Figura 4.4c).
5. Repetir los pasos 1-4 para todas las escalas de la wavelet (versiones cada vez más expandidas de dicha wavelet).

Con valores bajos del factor de escala a , el soporte wavelet se hace menor (la wavelet se comprime) y la transformada wavelet se hace más sensible a las componentes de alta frecuencia de la señal. Por el contrario, cuanto más estirada sea la wavelet, más larga es

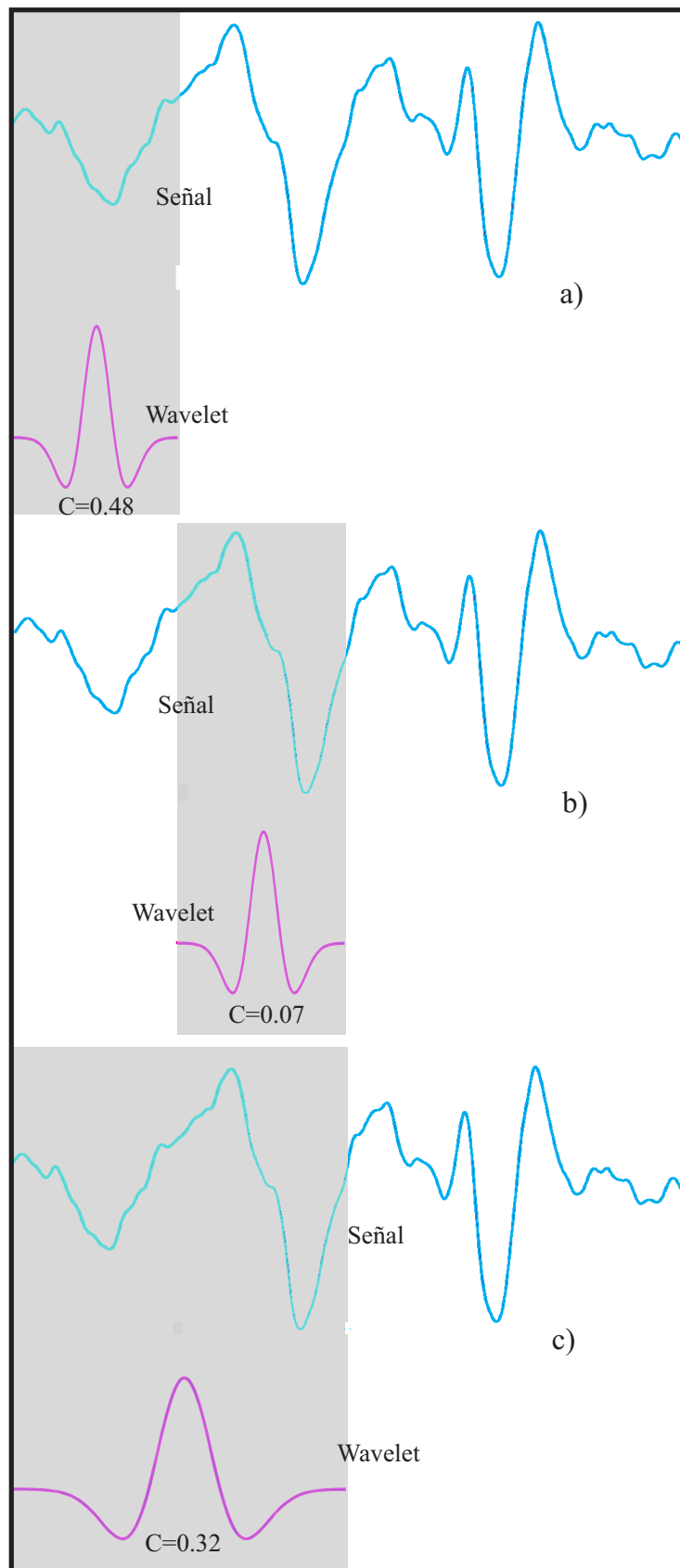


Figura 4.4: Representación gráfica de los pasos realizados para el cálculo de los coeficientes Wavelet durante la CWT.

la porción de la señal con la cual está siendo comparada y, por lo tanto, más globales son las características de la señal que está siendo medida por los coeficientes wavelet. Existe una correspondencia entre las escalas de las wavelets y las frecuencias capturadas de la señal a analizar, y es la siguiente:

- Escala baja \rightarrow wavelet contraída \rightarrow detalles con cambios rápidos en la señal \rightarrow alta frecuencia
- Escala alta \rightarrow wavelet expandida \rightarrow cambios lentos, características globales \rightarrow baja frecuencia

Para representar gráficamente los coeficientes, normalmente se recurre a un gráfico como el de la figura 4.5b en el que el eje x representa la posición temporal sobre la señal (*tiempo*, representado por el parámetro b), el eje y representa la escala (parámetro a) y el color en cada punto (a, b) representa la magnitud del coeficiente wavelet $C(a, b)$. En este ejemplo la señal a descomponer (figura 4.5a) está formada por la suma de dos ondas senoidales: $s(t) = \text{sen}(2\pi t/p_1) + \text{sen}(2\pi t/p_2)$, una con un período (p_1) cinco veces mayor que la otra (p_2). Debajo se muestran las representaciones gráficas en 2D y 3D de la transformada wavelet de esta señal, y en el mismo se aprecian muy bien las dos formas de onda periódicas de la señal a determinadas escalas ' a '. Esta figura muestra claramente la habilidad de la CWT para descomponer la señal en sus componentes por separado. La transformada ha revelado las dos formas de onda constituyentes de la señal original.

Existen muchos tipos diferentes de wavelets madre que podemos elegir para calcular la CWT. Dependiendo de qué características deseamos detectar sobre la señal a analizar, será más conveniente usar uno u otro tipo de wavelet que nos facilite dicha detección. Por ejemplo, si deseamos encontrar oscilaciones con comienzos y finales suaves sobre una señal, podemos elegir una wavelet que se asemeje a ese mismo comportamiento. Por otra parte, si nos interesa detectar cambios bruscos en nuestra señal, tendremos opción de utilizar otro tipo de wavelet que se parezca en este aspecto, como la Haar.

En general, la apariencia de una wavelet es una señal oscilante, más o menos suave, que cae con cierta rapidez a cero y su *soporte temporal* es finito o compacto. Existen multitud de wavelets que cumplen los requisitos exigibles que comentaremos más adelante. La mayoría de las wavelets no tienen una expresión matemática explícita y en la práctica se obtienen con distintos métodos que resuelven de forma aproximada la ecuación de doble escala (ecuación 4.13), haciendo normalmente uso de los coeficientes de los filtros. A continuación comentamos brevemente algunas de ellas:

- *Haar*: esta wavelet tiene forma de función escalón, con lo que es discontinua y no siempre la más apropiada en la práctica, salvo para estudiar y detectar ciertas características en una señal, como son precisamente sus puntos de discontinuidad. Es la primera wavelet que apareció y es la más simple.
- *Daubechies*: dentro de ésta, se utilizan un gran número de subtipos y se abrevian como dbN , donde N representa el orden o número de *momentos nulos*, propiedad que comentaremos más adelante. Cuanto mayor sea el orden de la wavelet, ésta suele tener una forma más suave y posee un mayor número de oscilaciones. A veces,

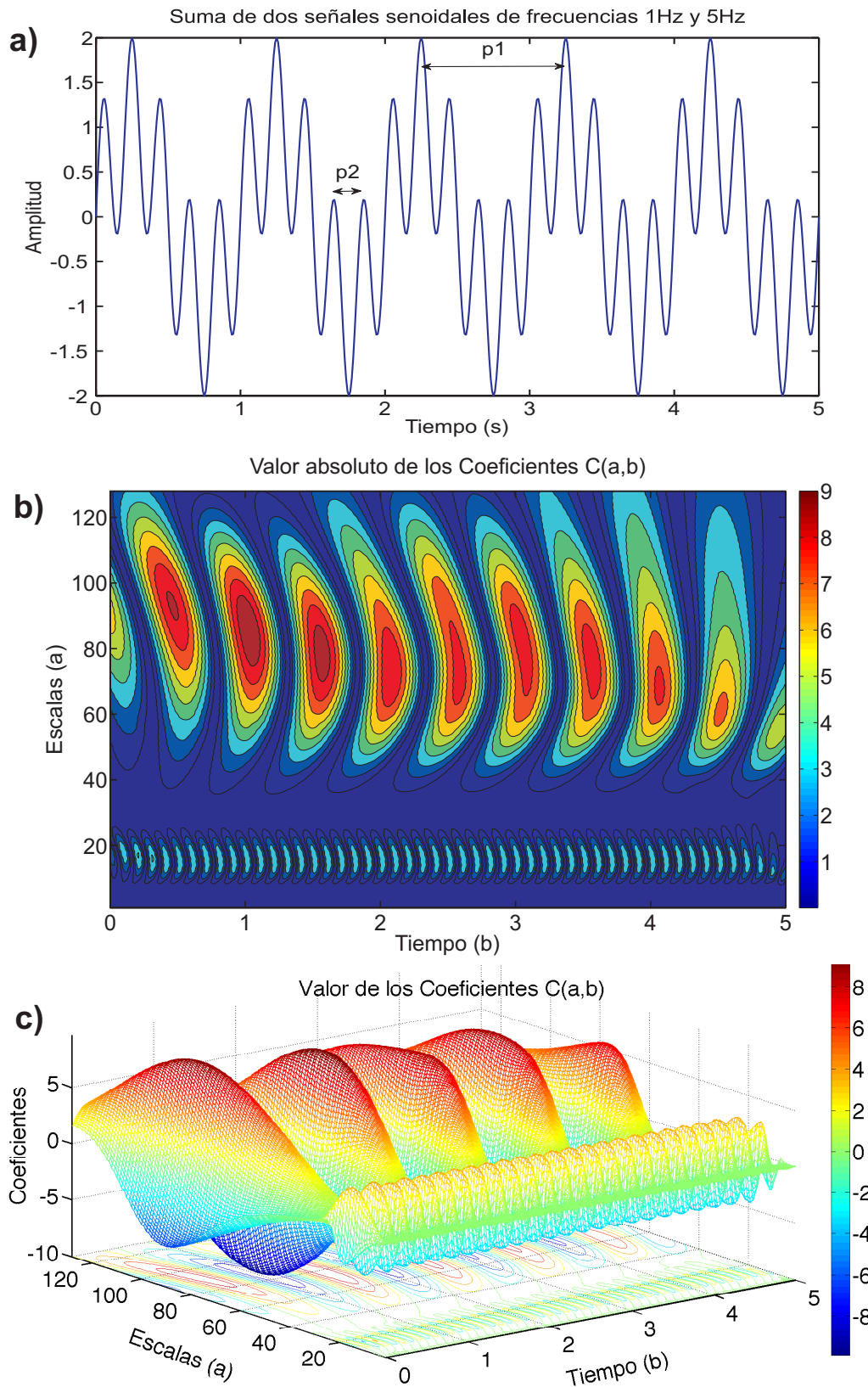


Figura 4.5: Representación gráfica de la transformada Wavelet resultante de dos ondas senoidales combinadas. **(a)** Señal resultante de la combinación de dos senoides de períodos p_1 y p_2 , donde $p_2 = p_1/5$. **(b)** Gráfica de contornos de los coeficientes resultantes de la transformación wavelet $C(a,b)$ de la forma de onda en (a). **(c)** Gráfica de contorno y superficie isométrica de $C(a,b)$.

para extraer tonos puros de una señal o ciertos patrones suaves se hace recomendable comenzar experimentando el cálculo de su WT usando una wavelet de orden elevado. La wavelet de orden más bajo en esta familia es la *db1* que coincide con la *haar*.

- *Morlet*: esta wavelet también ha sido utilizada en este trabajo y tiene una expresión explícita que es $e^{-(x^2/2)}\cos(5x)$, lo que hace que no tenga soporte compacto, aunque en la práctica está definida entre -4 y 4. Su forma es simétrica y puede observarse en uno de los paneles de la figura 4.6.
- *Sombrero Mexicano*: esta función wavelet es proporcional a la segunda derivada de la función densidad de probabilidad gaussiana.
- *Symlets*: son funciones casi simétricas, que derivan de las *daubechies* y tienen propiedades parecidas.
- *Meyer*: se trata de otra función simétrica con soporte infinito, aunque el soporte práctico se limita entre -8 y 8.
- *Coiflets*: esta familia de funciones tiene soporte compacto y su número de momentos nulos es más elevado que en el resto de funciones, para una anchura de soporte temporal determinada.

En la figura 4.6 se muestran varios tipos de wavelets. A modo de ejemplo, comentamos que en la fila inferior aparecen la wavelet *gaussiana*, que resulta de aplicar la primera derivada a la función gaussiana, y la wavelet *sombrero mexicano* que representa la segunda derivada de la función gaussiana.

Una función wavelet $\psi(x)$ tiene $n + 1$ momentos nulos si su valor medio, calculado con la integral a lo largo del soporte temporal, de $x^k\psi(x)$ es cero para $k = 0, 1, \dots, n$. Como una de las condiciones que ha de cumplir una wavelet es que su valor medio sea cero, de lo anterior se deduce que todas las wavelets tienen al menos un momento nulo. El número de momentos nulos está relacionado con la capacidad de la wavelet para suprimir señales que puedan ser descritas con polinomios de un determinado orden. Así, si utilizamos para calcular la DWT de una señal una wavelet de $n + 1$ momentos nulos, podemos llegar a anular componentes de dicha señal que sean polinomios de hasta grado n , es decir, todas las señales polinómicas de hasta dicho grado tendrán coeficientes wavelet nulos. El uso de wavelets con un elevado número de momentos nulos puede resultar útil también a la hora de detectar componentes frecuenciales puras en una señal. El número de momentos nulos también es útil para propósitos de compresión.

Si se elige apropiadamente la función wavelet $\psi(t)$, es posible reconstruir la señal original a partir de los coeficientes de la transformación $C(a, b)$, al igual que ocurre con la transformada de Fourier. Debido a que la CWT descompone la señal en coeficientes que son función de dos variables, a y b , se requiere una doble integración para recuperar la señal original a partir de los coeficientes:

$$x(t) = \frac{1}{K} \int_{a=0}^{\infty} \int_{b=-\infty}^{\infty} C(a, b)\psi(t)dadb \quad (4.7)$$

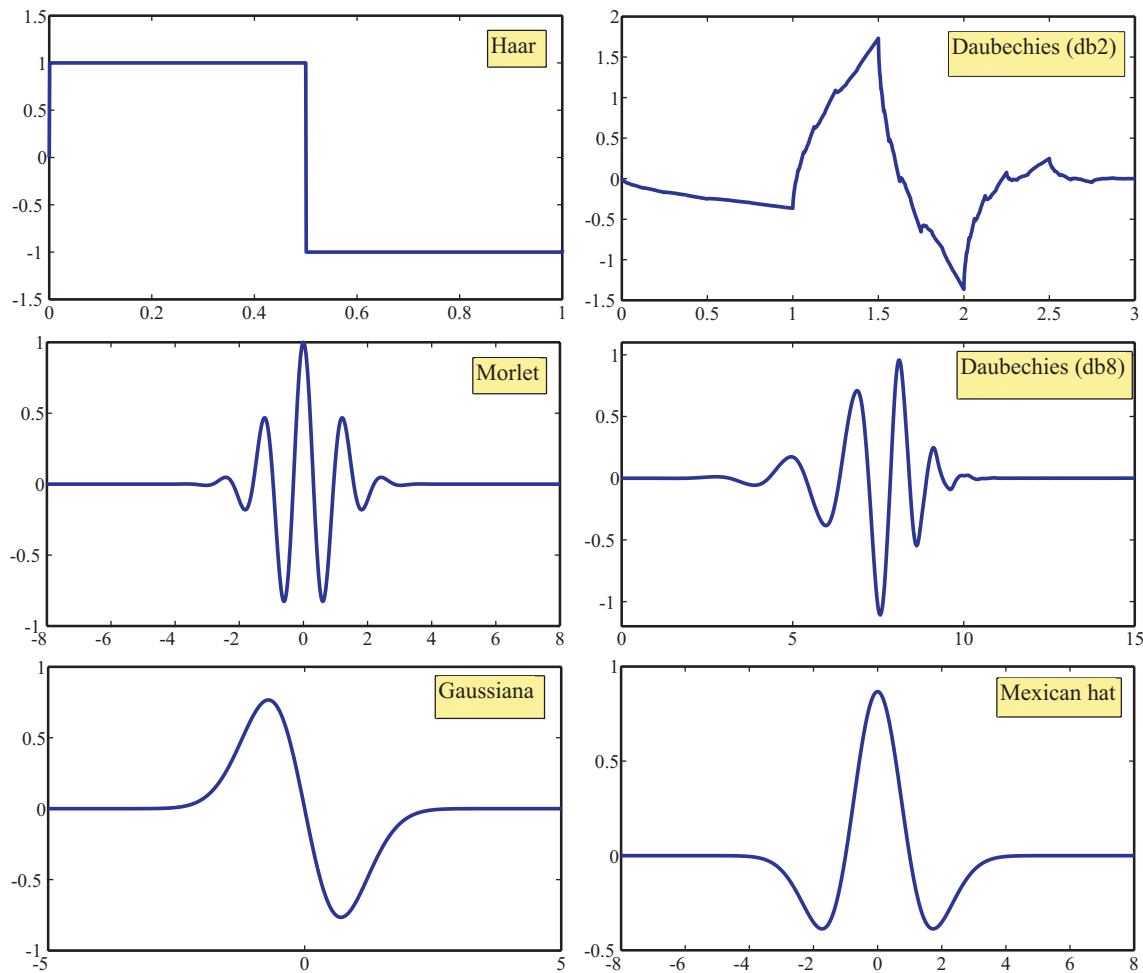


Figura 4.6: Ejemplo de varios tipos de wavelets madre.

donde $0 \leq K \leq \infty$, es la condición de admisibilidad y su valor se calcula así:

$$K = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\|\Psi(\omega)\|}{\|\omega\|} d\omega \quad (4.8)$$

4.3. Transformada Wavelet Discreta

La CWT tiene el inconveniente de ser muy redundante por realizarse un sobremuestreo y generarse muchos más coeficientes de los que realmente son necesarios para especificar la señal. La representación gráfica de la CWT es muy adecuada para observar patrones existentes en las señales, y esta redundancia no representa ningún problema importante. Pero en casos donde se necesita hacer una transformación inversa para recuperar la señal original, el esfuerzo computacional puede resultar excesivo al requerirse todos los coeficientes para su cómputo. En esas aplicaciones, donde se necesita hacer una transformación bilateral, es más adecuado usar una transformada que obtenga el mínimo número de coeficientes requerido para recuperar la señal original. Idealmente, la transformada

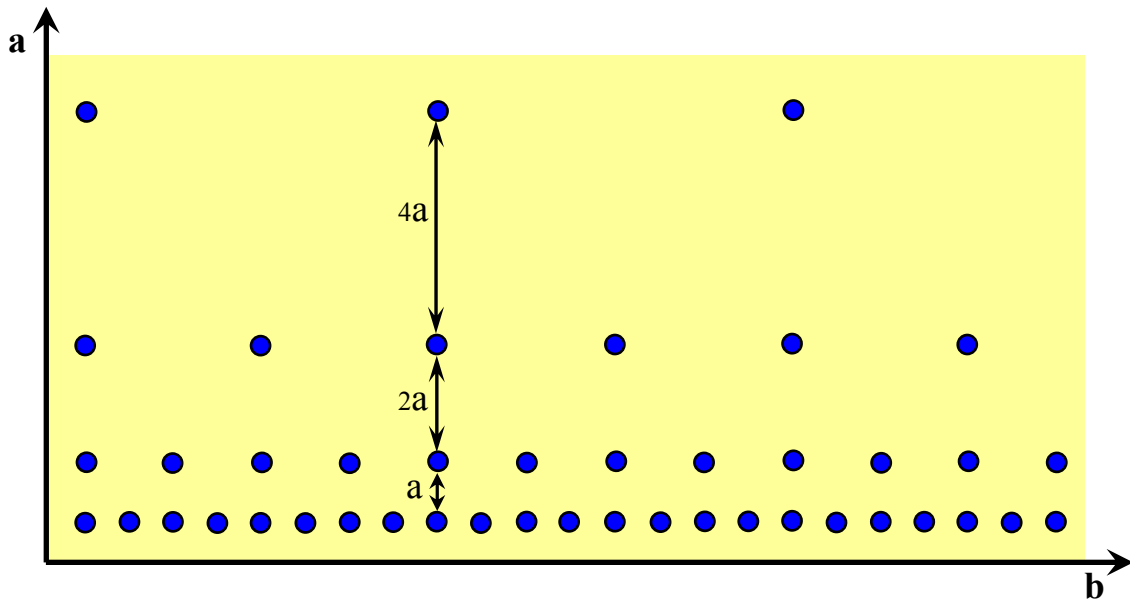


Figura 4.7: Localización de las wavelets discretas en un gráfico tiempo-escala diádico.

debería requerir el mismo número de puntos que la señal original, como en el caso de la transformada de Fourier. La *transformada wavelet discreta* (DWT) logra esta economía de coeficientes restringiendo la variación en la escala a y la traslación b , normalmente a potencias de 2. Aún así, para seguir evitando esta redundancia, será necesario elegir una wavelet madre con la que podamos obtener una familia o base ortonormal. En la figura 4.7 se muestra la localización de las wavelets discretas en un gráfico tiempo-escala diádico, esto es, restringiendo los parámetros a y b (tiempo y escala) a potencias de 2. La figura 4.8, por otra parte, muestra el espectro wavelet resultante del escalado en el tiempo de la wavelet madre.

A partir de la ecuación (4.4) sabemos que las wavelets tienen un espectro del tipo paso banda. Además, según la teoría de Fourier sabemos que la compresión en el tiempo de una señal es equivalente a una expansión de su espectro junto a un desplazamiento del mismo a valores más elevados de frecuencia:

$$F\{f(at)\} = \frac{1}{|a|} F\left(\frac{\omega}{a}\right) \quad (4.9)$$

Esto significa que una compresión de la wavelet por un factor de 2 en la escala de tiempo provocará una expansión de su espectro por 2, así como un desplazamiento por 2 de todas sus componentes frecuenciales. Usando este enfoque podemos cubrir el espectro finito de la señal a analizar con el espectro de las wavelets dilatadas, de la misma manera que cubrimos la señal con las wavelets trasladadas en el dominio del tiempo. Si una wavelet puede ser vista como un filtro paso banda, entonces una serie de wavelets dilatadas puede ser vista como un banco de filtros paso banda. La relación entre la frecuencia central del espectro de una wavelet y el ancho de dicho espectro es el mismo para todas las versiones dilatadas de la misma wavelet. Esto quiere decir que el factor Q (*factor de calidad*) es constante para todo el banco de filtros.

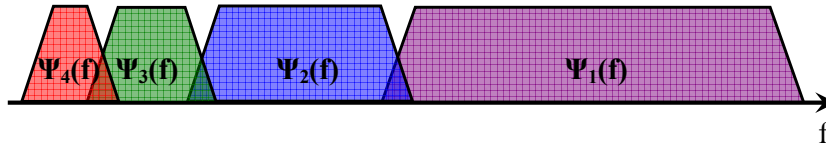


Figura 4.8: Espectro wavelet resultante del escalado en el tiempo de la wavelet madre.

En el caso de restringir los parámetros a y b a potencias de 2 tendríamos lo que se llama una escala *diádica*, esto es, $a = 2^j$ y $b = ka$ con $j, k \in \mathbb{Z}$, con objeto de obtener versiones dilatadas y trasladadas de la *wavelet analizante* que definen lo que se denomina una base de funciones ortogonal. Recordemos que dos funciones son ortogonales entre sí cuando su producto integral a lo largo de todo su dominio es cero. Así, las wavelets discretas serán ortogonales a sus propias dilataciones y traslaciones si se cumple que:

$$\int \psi_{j,k}(t) \psi_{m,n}^*(t) dt = \begin{cases} 1 & \text{si } j = m \text{ y } k = n \\ 0 & \text{otro caso} \end{cases} \quad (4.10)$$

Por tanto, reutilizando la ecuación (4.6) para el caso discreto y con las escalas diádicas, obtenemos la expresión de la DWT:

$$C(a, b) = C(2^j, 2^j k) \Rightarrow C(j, k) = \frac{1}{\sqrt{2^j}} \sum_{n \in \mathbb{Z}} f(n) \psi(2^{-j}n - k) \quad (4.11)$$

Al haber generado una base ortonormal de wavelets, se cumple que los coeficientes de la descomposición directa son los mismos que se necesitan para reconstruir la señal de forma perfecta, consistiendo esta reconstrucción en la suma de las funciones base wavelet ortogonales $\psi_{j,k}(n)$ ponderadas por los coeficientes wavelet $C_{j,k}$. Así, la transformada wavelet inversa (*IWT*) recupera la señal original a partir de los coeficientes del siguiente modo:

$$f(n) = \sum_{j \in \mathbb{Z}} \sum_{k \in \mathbb{Z}} C(j, k) \psi_{j,k}(n) = \sum_{j \in \mathbb{Z}} \sum_{k \in \mathbb{Z}} C(j, k) 2^{-j/2} \psi(2^{-j}n - k) \quad (4.12)$$

En la DWT se introduce un nuevo concepto que facilita su cómputo: la *función de escalado*, que es una agregación de funciones wavelet a escalas mayores que uno. Sólo tienen función de escalado las wavelets que permiten ser usadas para calcular la DWT, y su función de escalado es única para cada una de ellas. Para calcular la DWT de manera eficiente, primero se trabaja con la resolución más alta. Luego se continúa su cálculo con resoluciones cada vez más bajas, pero en lugar de trabajar siempre con la señal original, se usa la versión filtrada paso bajo que se obtuvo de la etapa precedente. Esta versión paso bajo o suavizada de la señal se obtiene con ayuda de la función de escalado (de hecho, a la función de escalado a veces se le llama *función de suavizado* o *función paso bajo*). La función de escalado se define como:

$$\phi(t) = \sqrt{2} \sum_{n=-\infty}^{\infty} c(n) \phi(2t - n) \quad (4.13)$$

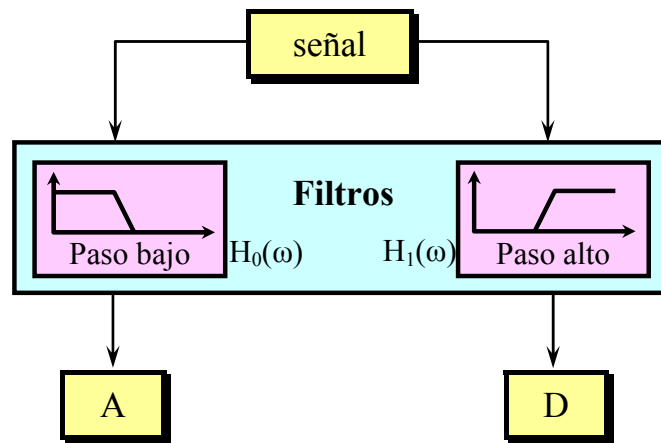


Figura 4.9: Filtros de espejo en cuadratura. Las respuestas de este tipo de filtros son simétricas entre sí en torno a la frecuencia mitad.

donde $c(n)$ son una serie de escalares que definen la función de escalado específica. Esta ecuación puede resultar difícil de resolver por usar dos escalas de tiempo, t y $2t$.

En la DWT la wavelet propiamente dicha puede ser definida a partir de la función de escalado:

$$\psi(t) = \sqrt{2} \sum_{n=-\infty}^{\infty} d(n)\phi(2t - n) \quad (4.14)$$

donde $d(n)$ son una serie de escalares que definen la wavelet discreta en términos de la función de escalado.

Aunque para calcular la DWT se puede hacer uso de las ecuaciones anteriores, en la práctica existe otra forma más eficiente que fue desarrollada por Mallat [115] y utiliza un esquema de filtros. Este método consiste en el uso de algoritmos rápidos de cálculo basados en el esquema clásico ya conocido como *análisis multirresolución*, y cuyo paso más básico consiste en introducir simultáneamente la señal discreta por un par de *filtros de espejo en cuadratura*, uno paso bajo y el otro paso alto, para analizar la señal a diferentes escalas (figura 4.9). A estos filtros los llamamos filtros de análisis. El filtro paso alto $H_1(\omega)$ es análogo a la aplicación de la wavelet a la señal original, mientras que el filtro paso bajo $H_0(\omega)$ es análogo a la aplicación de la función de escalado. Si los filtros son *filtros invertibles*, entonces es posible, al menos teóricamente, construir filtros complementarios (filtros con espectros inversos el uno del otro) que posibiliten recuperar la forma de onda original a partir de las señales subbanda, a las salidas de los filtros paso bajo (A) y paso alto (D). Normalmente se usan filtros FIR, debido a que son inherentemente estables y más fáciles de implementar. Otra forma de interpretar la forma de onda de una función de escalado (a veces conocida como *wavelet padre*) es como la respuesta impulsiva del filtro paso bajo asociado a la misma.

Ya que estas operaciones cambian la resolución de la señal, para evitar redundancia a la salida de ambos filtros se hace una operación de submuestreo tomando solamente una de cada dos muestras. Si los filtros de análisis se eligen correctamente, es posible hacer esta operación de submuestreo y aún poder recuperar la forma de onda de la señal original. A

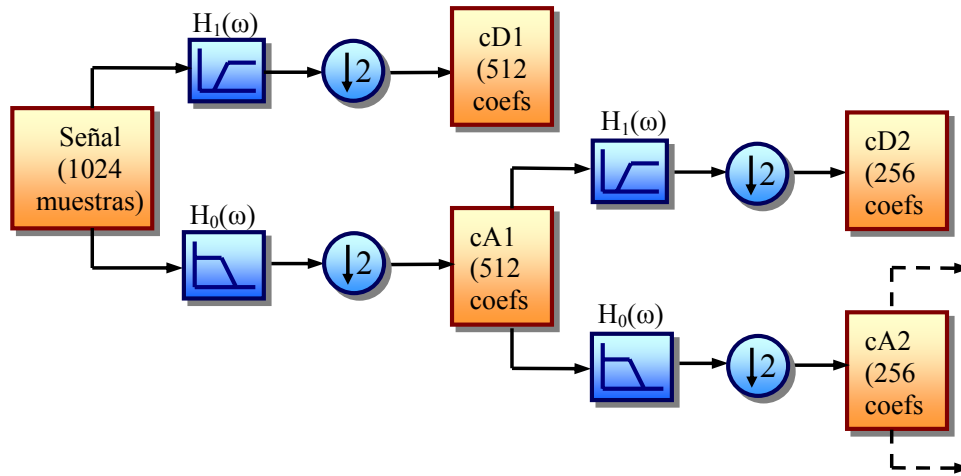


Figura 4.10: Proceso de la descomposición Wavelet multinivel.

la salida de la rama que incluye el filtro paso bajo, y tras el submuestreo, obtenemos los coeficientes wavelet de la aproximación al nivel 1 de descomposición, $cA1$, mientras que en la otra salida obtenemos los coeficientes que contienen la información de los detalles de la señal al nivel 1, $cD1$. Este proceso se puede repetir sucesivamente sobre los coeficientes de la aproximación que vamos obteniendo, hasta descomponer la señal al nivel deseado, como muestra la figura 4.10.

Si la frecuencia de muestreo es f_s y reconstruimos las señales de cada uno de los detalles obtenidos, para cada uno de ellos existe una frecuencia de corte inferior (f_{ci}) y otra superior (f_{cs}) que determinan el espectro de frecuencias de la señal original contenido en el detalle. Así, para el primer detalle:

$$f_{cs} = \frac{f_s}{2} \quad \text{y} \quad f_{ci} = \frac{f_s}{4} \quad (4.15)$$

y para el detalle de orden n :

$$f_{cs} = \frac{f_s}{2^n} \quad \text{y} \quad f_{ci} = \frac{f_s}{2^{n+1}} \quad (4.16)$$

Por otra parte, si los filtros fueron seleccionados de la forma adecuada, podríamos reconstruir la señal original S a partir de la suma de las señales resultantes de los nodos terminales del árbol de descomposición wavelet:

$$S = A_1 + D_1 = A_2 + D_2 + D_1 = A_n + D_n + D_{n-1} + \cdots + D_1 \quad (4.17)$$

La *síntesis* o *reconstrucción wavelet* a partir de los coeficientes de la descomposición, se realiza de una manera parecida a la indicada en la figura 4.10, pero en sentido inverso y haciendo sobremuestreos por dos en cada paso en lugar de submuestreos, y sumando las señales a las salidas de los filtros (figura 4.11). La operación de sobremuestreo se lleva a cabo insertando ceros entre cada muestra de entrada.

El diseño de un banco de filtros wavelet requiere cumplir un cierto número de criterios. El primero es considerar la posibilidad de recuperar la señal original tras pasar los bancos

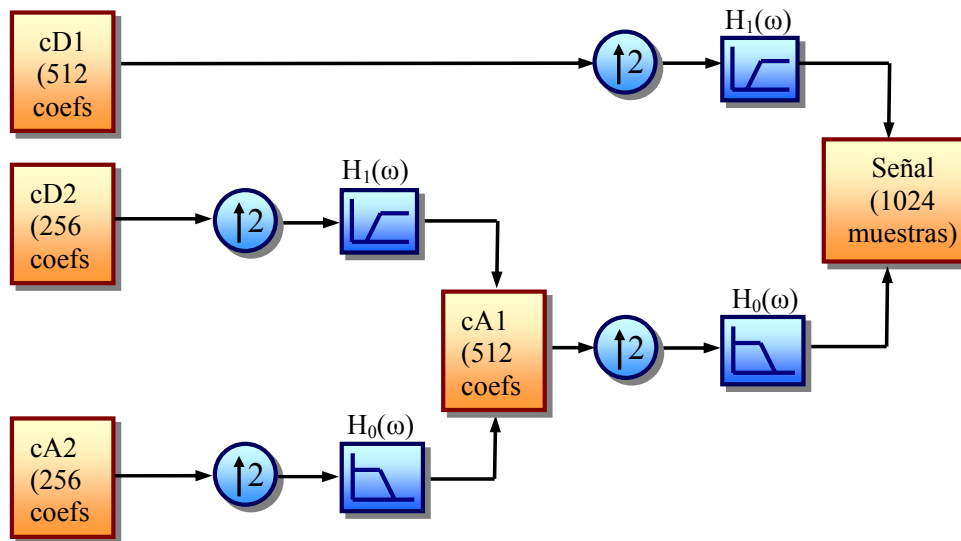


Figura 4.11: Proceso de la reconstrucción Wavelet multinivel.

de filtros de análisis y de síntesis. La recuperación exacta es bastante complicada debido al proceso de submuestreo, ya que éste es equivalente a muestrear la señal original a la mitad de la frecuencia de muestreo. Para algunas señales esto podría ocasionar *aliasing*, debido a que la nueva frecuencia de muestreo podría ya no ser el doble de la componente frecuencial más alta en la señal. Para cancelar cualquier posible aliasing, se debe elegir cuidadosamente el banco de filtros, de modo que si éste contiene sólo dos tipos de filtros (paso alto y paso bajo), el criterio para cancelar el aliasing es el siguiente [115]:

$$G_0(z)H_0(-z) + G_1(z)H_1(-z) = 0 \quad (4.18)$$

donde $H_0(z)$, $H_1(z)$, $G_0(z)$ y $G_1(z)$ son las funciones de transferencia de los filtros paso bajo de análisis, paso alto de análisis, paso bajo de síntesis y paso alto de síntesis, respectivamente.

Por otra parte, para poder recuperar la forma de onda original a partir de las formas de onda subbanda el requisito que deben cumplir los filtros es:

$$G_0(z)H_0(z) + G_1(z)H_1(z) = 2z^{-N} \quad (4.19)$$

donde N es el número de coeficientes del filtro (o sea, el orden del filtro), siendo z^{-N} el retardo del filtro.

En muchos casos es deseable que las señales subbanda sean ortogonales entre sí, implicando ello nuevas restricciones en los filtros. Afortunadamente, ya se han desarrollado un número de filtros que poseen la mayoría de propiedades deseables, aunque aún no existe ningún filtro que posea todas ellas.

Se puede demostrar [116] que los filtros ortogonales de orden mayor a dos (con más de dos coeficientes) tienen coeficientes asimétricos, lo que hace que estos filtros tengan fase no lineal. Por otra parte, existen filtros más complejos que se llaman *filtros biortogonales* [117] con los que se obtiene ortogonalidad y fase mínima.

Para conseguir la ortogonalidad entre las salidas de los filtros paso bajo y paso alto, sus características frecuenciales deben cumplir la siguiente relación:

$$H_1(z) = -z^{-N}H_0(-z^{-1}) \quad (4.20)$$

esto puede conseguirse si aplicamos a los coeficientes de $h_0(n)$ el *algoritmo de intercambio alternado*:

$$h_1(n) = [h_0(n), -h_0(N-1), h_0(N-2), -h_0(N-3) \cdots] \quad (4.21)$$

donde N es el número de coeficientes en $h_0(n)$.

Una vez se han diseñado los filtros de análisis, los filtros de síntesis usados para reconstruir la señal están restringidos a cumplir las ecuaciones (4.18) y (4.19). La ecuación (4.18) puede satisfacerse si hacemos $G_0(z) = H_1(-z)$ y $G_1(z) = -H_0(-z)$. Por tanto, las funciones de transferencia de los filtros de síntesis y análisis estarán relacionadas por las siguientes expresiones:

$$G_0(z) = H_1(-z) = z^{-N}H_0(z^{-1}) \quad (4.22)$$

$$G_1(z) = -H_0(-z) = z^{-N}H_1(z^{-1}) \quad (4.23)$$

Estas dos últimas operaciones se pueden llevar a cabo en la práctica si obtenemos los coeficientes para los filtros de síntesis mediante el algoritmo de intercambio de orden del siguiente modo:

$$g_0(n) = [h_0(N), h_0(N-1), h_0(N-2), \cdots] \quad (4.24)$$

$$g_1(n) = [h_1(N), h_1(N-1), h_1(N-2), \cdots] \quad (4.25)$$

Estas ecuaciones demuestran que todos los filtros pueden ser construidos a partir del filtro paso bajo de análisis.

El filtrado, seguido del diezmado constituye un nivel de descomposición y ahora podemos expresarlo como función de los coeficientes de los filtros del siguiente modo, sin entrar en demostraciones:

$$d_1(k) = \sum_n x(n)h_1(2k-n) \quad (4.26)$$

$$a_1(k) = \sum_n x(n)h_0(2k-n) \quad (4.27)$$

donde $d_1(k)$ y $a_1(k)$ son las salidas de los filtros paso alto y paso bajo, respectivamente, tras el diezmado. La salida del filtro paso alto, $d_1(k)$, representa los coeficientes del detalle de nivel uno de la DWT, también llamado como cD1 en la figura 4.10. La salida del filtro

paso bajo, $a_1(k)$ o cA1, representa los coeficientes de la aproximación de nivel uno de la DWT, y que después podemos seguir descomponiéndola en un segundo nivel si la hacemos pasar otra vez por otro par de filtros idénticos a los anteriores (h_0 y h_1 , paso bajo y paso alto) para obtener los coeficientes cA2 y cD2. A este procedimiento se le llama *codificación subbanda* y a cada nivel se obtiene la mitad de resolución en el tiempo (debido al diezmado) y el doble de resolución en frecuencia (debido al filtrado). La figura 4.12 ilustra este proceso con un ejemplo de señal de entrada de 257 muestras de longitud y ancho de banda 0-128 Hz, y particulariza lo que se va obteniendo en cada nivel de descomposición. En este ejemplo se ha utilizado una wavelet Daubechies con cuatro momentos nulos (dB4), cuyos filtros tienen una longitud el doble del número de momentos nulos de la wavelet, es decir, 8 coeficientes cada filtro.

4.3.1. Pares de Wavelets Biortogonales

Analizaremos más detalladamente las wavelets biortogonales y, en concreto, la *bior3.1* por ser la que se ha utilizado en esta tesis. Este tipo de wavelets están definidas mediante *splines* o tramos de funciones polinómicas. La familia de wavelets biortogonales exhibe la propiedad de fase lineal, lo cual puede ser esencial en aplicaciones de reconstrucción de señales e imágenes. Este tipo de familia utiliza una wavelet para la descomposición y otra diferente para la reconstrucción, de lo cual se derivan propiedades interesantes. Las propiedades útiles para el análisis, como ser oscilatorias y tener momentos nulos, se concentran en la wavelet de descomposición, mientras que las propiedades interesantes para la síntesis, como la regularidad, se asignan a la wavelet de reconstrucción. Por eso, la wavelet de descomposición es más oscilatoria, mientras que la de reconstrucción es más regular. Ambas tienen soporte compacto en el tiempo y también lo tienen sus funciones de escalado.

En el campo del filtrado subbanda es bien conocido el hecho de que simetría y reconstrucción exacta son incompatibles (excepto para la wavelet Haar) si se usan los mismos filtros FIR para la descomposición y la reconstrucción. Sin embargo, con las wavelets biortogonales es posible obtener simetría en los coeficientes de los filtros FIR y reconstrucción exacta con este mismo tipo de filtros (con el resto de wavelets ortogonales esto no es posible, excepto con la wavelet Haar).

La nomenclatura utilizada para llamar a este tipo de wavelets es *biorNr.Nd*, siendo *Nr* y *Nd* el orden o número de momentos nulos de la wavelet de reconstrucción y descomposición, respectivamente. En el caso de la *bior3.1*, todos sus filtros asociados tienen la misma longitud y esta vale cuatro. En la figura 4.13 se muestran las funciones de descomposición y reconstrucción, así como los coeficientes de sus filtros asociados para el caso de la *bior3.1*.

En la figura 4.14 se muestra cómo se han obtenido en Matlab[®] las respuestas de los filtros paso bajo y paso alto, tanto de descomposición como de reconstrucción, asociados a la wavelet *db6*. Puede comprobarse cómo las respuestas de los filtros de descomposición y reconstrucción son idénticas.

En la figura 4.15 aparecen las respuestas de los filtros paso bajo y paso alto, tanto de descomposición como de reconstrucción, asociados a la wavelet *bior3.1*, también obtenidas en Matlab[®]. En este caso, vemos que las respuestas de los filtros de descomposición y

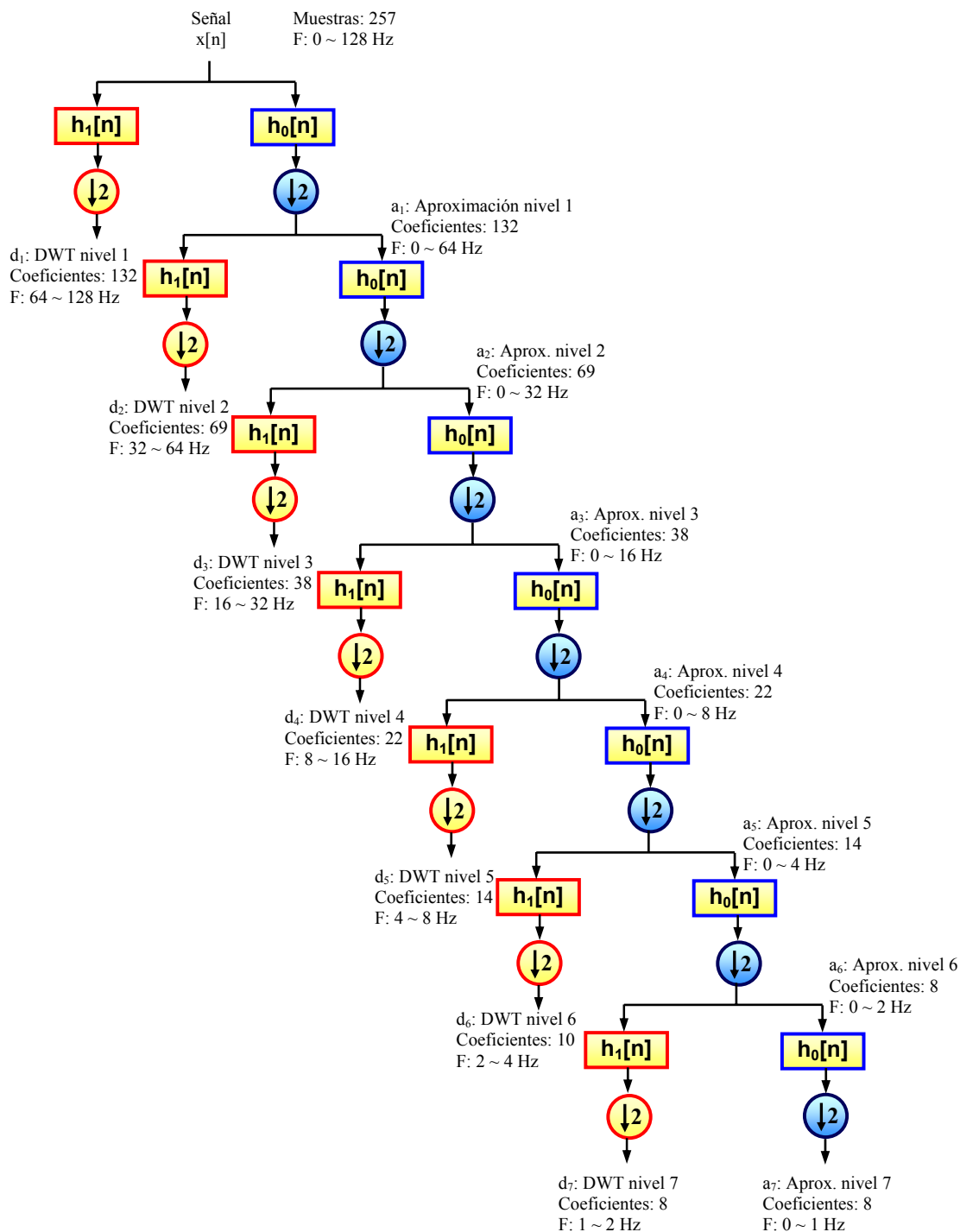


Figura 4.12: Ejemplo de descomposición DWT a nivel siete.

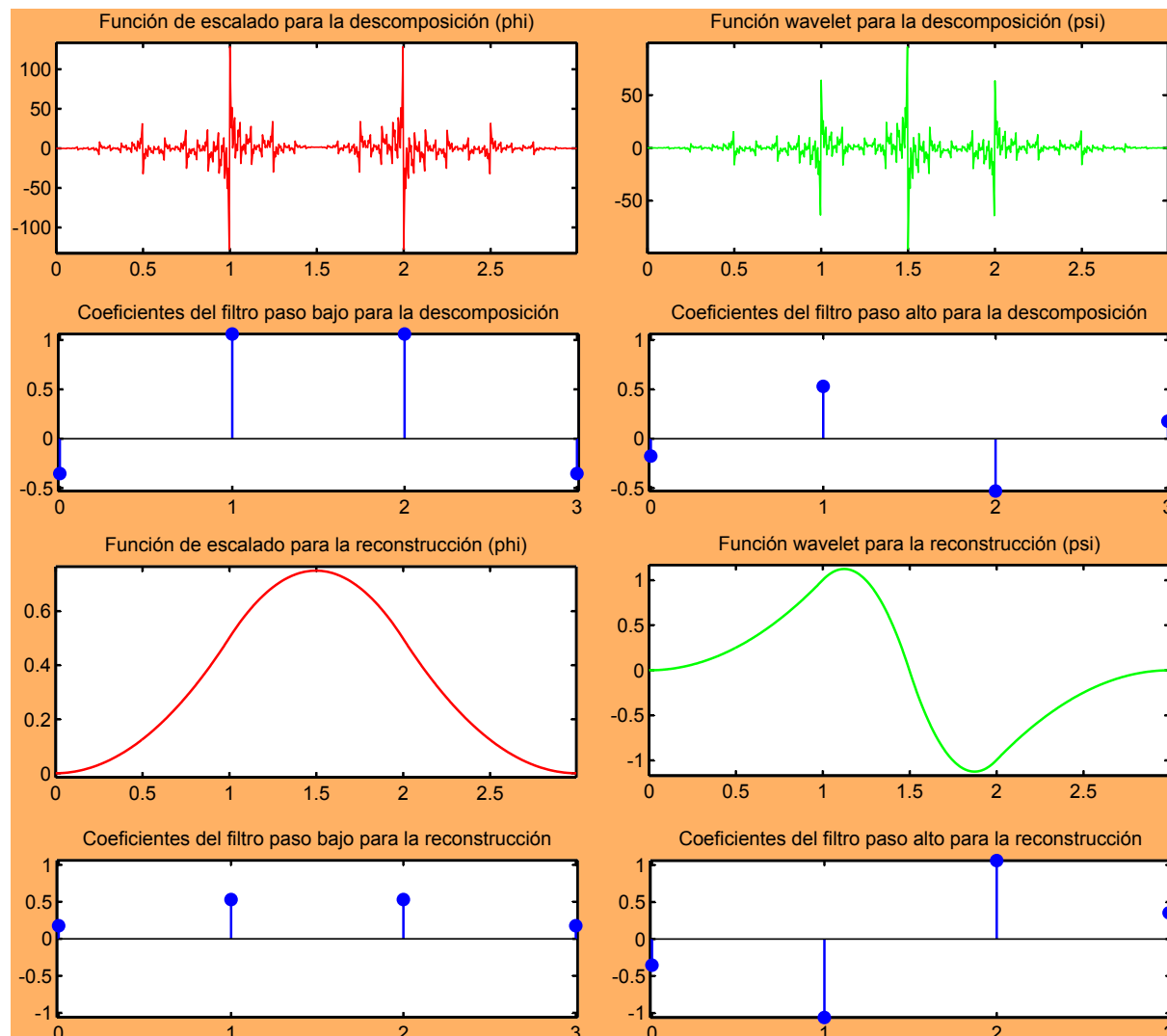


Figura 4.13: Funciones de descomposición y reconstrucción, y coeficientes de sus filtros asociados para la *bior3.1*.

reconstrucción son muy diferentes, aunque el efecto global de toda la rama paso bajo (descomposición seguida de reconstrucción) es la de un filtro paso bajo con una respuesta plana. En la rama paso alto ocurre lo propio. Además, la respuesta global obtenida con la suma de las dos ramas es una respuesta totalmente plana, lo que significa que no se pierde ninguna información de la señal original.

4.4. Paquetes Wavelet

En la descomposición vista anteriormente, la DWT, sólo la salida del filtro paso bajo se enviaba a la siguiente etapa de descomposición, dando lugar a un banco de filtros cuya estructura se denomina *árbol logarítmico*. Para un nivel n de descomposición, esto daba lugar a $n + 1$ nodos terminales. Sin embargo, también existen otras estructuras de

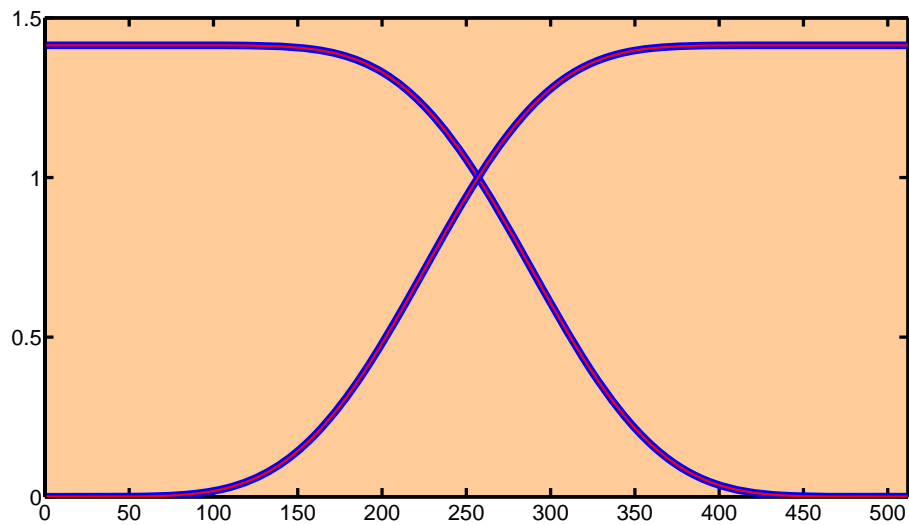


Figura 4.14: Respuestas de los filtros de descomposición (azul) y reconstrucción (rojo) correspondientes a la wavelet *db6*.

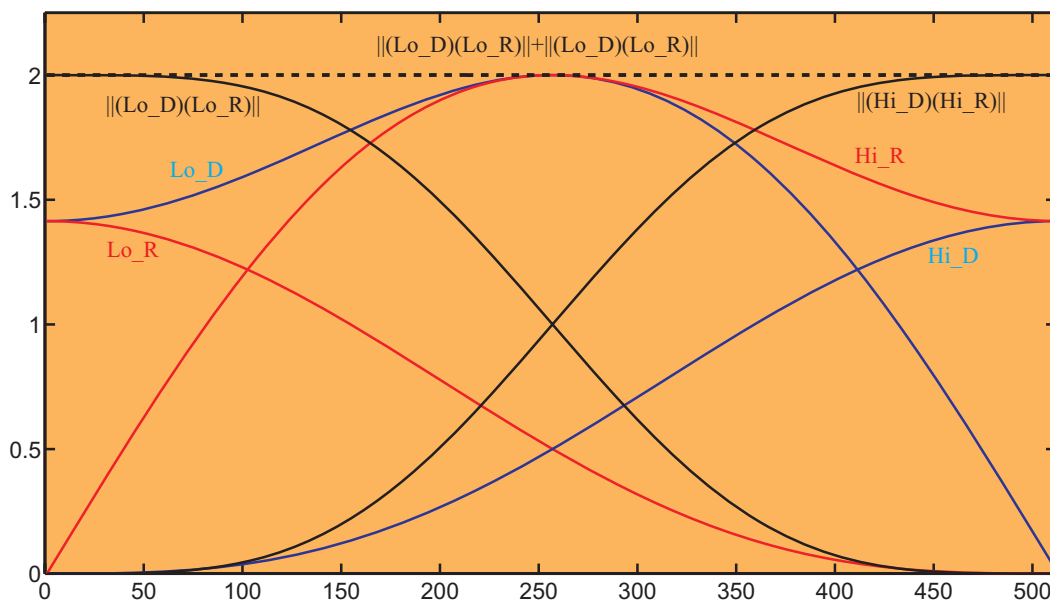


Figura 4.15: Respuestas de los filtros de descomposición (azul) y reconstrucción (rojo) correspondientes a la wavelet *bior3.1*. Los trazos continuos de color negro corresponden a la respuesta global, descomposición seguida de reconstrucción, de las ramas paso alto y paso bajo. El trazo discontinuo de color negro corresponde a la respuesta global obtenida con la suma de las dos ramas.

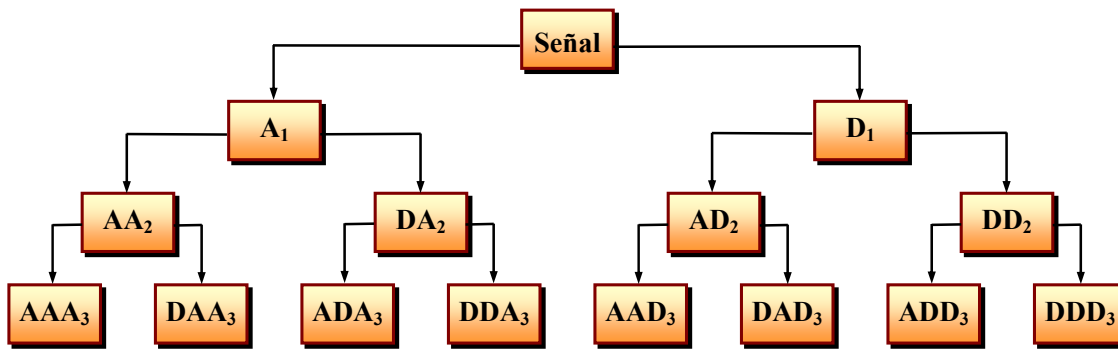


Figura 4.16: Ejemplo de un árbol de descomposición en paquetes wavelet de nivel tres.

descomposición, entre las que se incluye el árbol completo o balanceado. En este último esquema de descomposición las salidas de ambos filtros, paso bajo y paso alto, son de nuevo descompuestas en nuevas subbandas paso bajo y paso alto hasta el último nivel de descomposición, dando lugar a un *árbol binario completo* como el representado en la figura 4.16. En este ejemplo, se muestra un árbol de descomposición en paquetes wavelet de nivel tres. Las posibilidades de representar la señal, a partir de las señales reconstruidas de cada nodo, son múltiples. Por ejemplo, se podría representar la señal como la suma de $A_1 + AAD_3 + DAD_3 + DD_2$. Esto sería un ejemplo de una representación que no sería posible mediante la DWT ordinaria.

En este caso, si el nivel de descomposición es n , aparecen 2^n nodos terminales o, lo que es lo mismo, la señal queda descompuesta en 2^n subbandas de frecuencia. Las funciones de escalado y las wavelets asociadas con esta estructura de árbol se conocen como *paquetes wavelet*. Esta estructura de árbol produce señales redundantes y se usa principalmente en análisis de señales, donde ofrece un rango más amplio de posibilidades de análisis de las mismas, por ejemplo para encontrar marcadores discriminantes en toda la información que proporciona la señal, pero no en otras aplicaciones donde la DWT resulta más adecuada como, por ejemplo, en compresión de señales o imágenes.

4.5. Redes Neuronales SLFN

Debido a que en este trabajo también se han utilizado como herramientas dos tipos de redes neuronales, una red neuronal *feedforward* con una sola capa oculta (*Single hidden Layer Feedforward neural Networks*, SLFN) y una red neuronal de base radial (RBN), se considera oportuno dedicar esta sección y la próxima a hacer un análisis general de las mismas.

Las SLFN representan una de las posibles arquitecturas de los perceptrones multicapa. Las redes SLFN tienen tres capas: la capa de entrada, la capa oculta con funciones de activación no lineales y una capa lineal de salida [130,131]. En su forma básica, todas las entradas se conectan a cada una de las neuronas ocultas y la arquitectura de la red queda como la del ejemplo que aparece en la figura 4.17. Tanto la capa oculta como la de salida, o ambas, pueden incluir un umbral o *bias*. Este tipo de redes pueden funcionar como aproximadores universales de funciones, en el sentido de que pueden aproximar cualquier

función continua sobre un compacto de R^n . Las redes SLFN pueden aprender a partir de un conjunto de ejemplos de entrenamiento, consiguiendo aproximar relaciones no lineales entre datos de entrada y salida, siendo uno de los tipos de redes neuronales más empleados en la práctica.

En la figura 4.18 aparece el detalle de la estructura interna correspondiente a un nodo oculto con M entradas (en el ejemplo de la figura 4.17 $M = 3$). Las variables x_i de entrada se propagan hacia todos los nodos de la capa oculta y con una ponderación marcada por los pesos w_{ij} entre las capas de entrada y oculta. Las neuronas de la capa oculta procesan la información recibida y aplican una función de activación $g(\bullet)$ a la suma de los productos de las entradas por sus correspondientes pesos, según la siguiente expresión:

$$y_j = g \left(\sum_{i=1}^M x_i w_{ij} + b_i \right) \quad (4.28)$$

La función g de activación es una función no lineal, típicamente la sigmoideal o la tangente hiperbólica, aunque en este trabajo se ha utilizado una función de base radial, concretamente la gaussiana. Es interesante aclarar que, aunque se ha utilizado una función radial como función de activación, no se trata de una típica red neuronal de base radial como la que estudiaremos en la siguiente sección.

El valor de la salida de una SLFN como la mostrada en la figura 4.17, para un patrón de entrada x es:

$$O = \sum_{j=1}^N y_j \beta_j + b_0 \quad (4.29)$$

siendo N el número de nodos en la capa oculta, β_j los pesos que conectan la capa oculta con la de salida y b_0 el *bias* o umbral del nodo de salida. La capa de salida es lineal y, en nuestro caso, formada por un solo nodo. Los pesos β_j pueden ser estimados usando métodos matriciales de mínimos cuadrados ya que la función aproximada $O(\bullet)$ es lineal con los pesos.

El ajuste adecuado de los pesos w_{ij} , β_j , y de los parámetros b_j , se determina de manera que se optimice la aproximación de $f(x)$ a la función que deseemos. La velocidad de aprendizaje de estos parámetros y, en general, de todos los parámetros en las redes neuronales *feedforward* suele ser un proceso muy lento porque se basa comúnmente en un proceso iterativo que va ajustando todos los parámetros, existiendo dependencia entre diferentes capas de parámetros (pesos y *bias*).

Tradicionalmente, los métodos basados en el descenso del gradiente [130, 131] han sido usados para entrenar las redes del tipo *feedforward*. Algunos de los inconvenientes asociados a estos métodos de aprendizaje incluyen su lentitud, por la necesidad de aplicar un proceso iterativo de ajuste de muchos parámetros, y el riesgo de converger en mínimos locales.

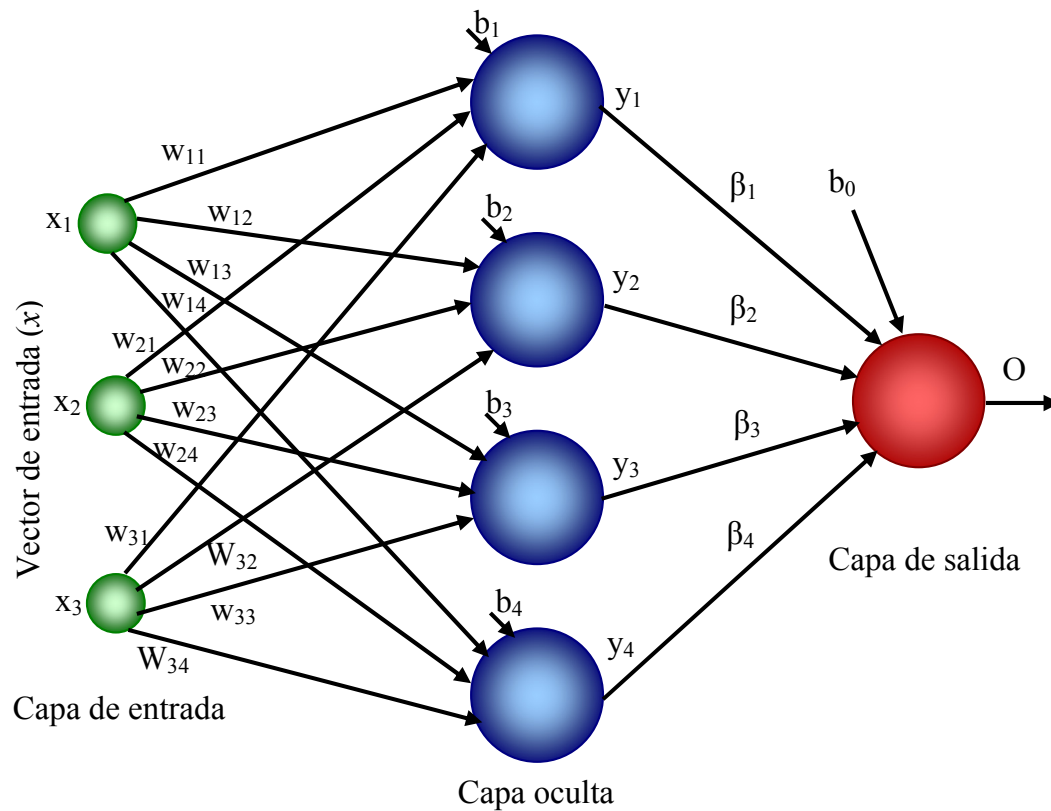


Figura 4.17: Ejemplo de arquitectura de una SLFN con tres entradas, cuatro nodos ocultos y un nodo de salida.

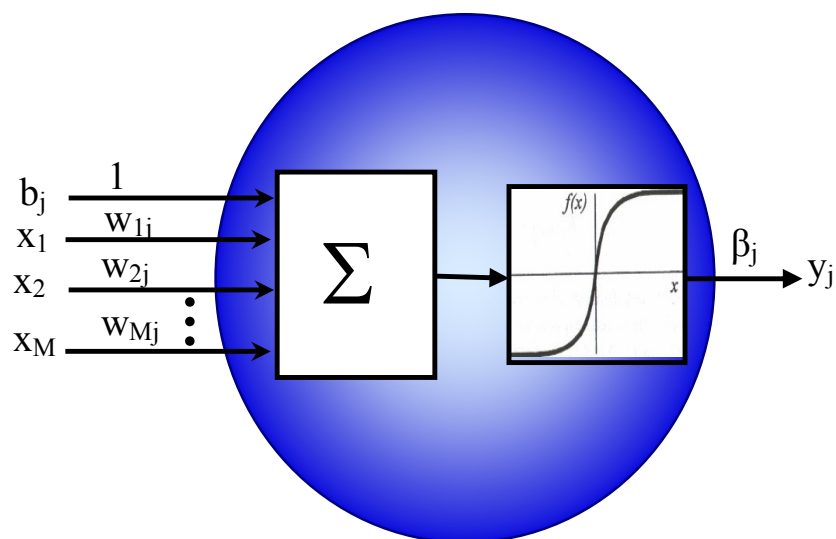


Figura 4.18: Detalle de la estructura interna correspondiente a un nodo oculto.

4.6. Redes Neuronales de Base Radial

Las redes neuronales de base radial (RBF) utilizan como funciones de activación funciones de base radial, y aproximan otras funciones mediante una combinación lineal de estas funciones de base radial. A su vez, una función de base radial (*radial basis function*, RBF) es una función con valor real que sólo depende de la distancia al origen, de modo que $g(x) = g(\|x\|)$; o alternatively de la distancia a algún otro punto central μ , de modo que $g(x, \mu) = g(\|x - \mu\|)$. Existen muchos tipos de funciones de base radial, pero una muy comúnmente utilizada y que usaremos en esta tesis es la gaussiana:

$$g(x, \mu) = \exp\left(-\frac{\|x - \mu\|^2}{\sigma^2}\right); \quad \sigma > 0 \quad (4.30)$$

Las funciones de base radial se pueden usar para construir aproximaciones de otras funciones de la siguiente forma:

$$f(x) = \sum_{j=1}^N \beta_j g(\|x - \mu_j\|) \quad (4.31)$$

donde la función aproximada $f(x)$ es representada como una suma de N funciones de base radial, cada una con su propio centro μ_j y ponderada por un coeficiente o peso β_j .

La arquitectura de una red neuronal de base radial (RBN) sigue la topología de la red SLFN, como la representada en la figura 4.17, pero exhibe diferencias básicas respecto a esta última. En lo referente a los umbrales de las neuronas, en las RBN únicamente las neuronas de la capa de salida poseen un umbral, mientras que las SLFN también poseen umbrales en su capa oculta. Otra diferencia importante es que no existen pesos de entrada asociados a los nodos de la capa oculta. En su lugar, se define un vector centroeide por cada nodo oculto que identifica al centro de la función de base radial (RBF) del nodo correspondiente (aunque, a veces, a estos vectores centroides se les suele llamar vectores de pesos).

En la práctica, es muy común fijar al mismo valor la anchura (desviación estándar, σ_j) de las campanas de Gauss en todos los nodos de la capa oculta, para simplificar el entrenamiento de la red. En una RBN el primer cálculo efectuado en la capa oculta es hallar en un nodo j de la capa oculta la distancia radial (distancia euclídea) d_j entre el vector de entrada x , con M observaciones, a ese nodo en particular y el vector centroeide μ_j de ese mismo nodo (4.32).

$$d_j = \|x - \mu_j\| = \sqrt{(x_1 - \mu_{1j})^2 + (x_2 - \mu_{2j})^2 + \cdots + (x_M - \mu_{Mj})^2} \quad (4.32)$$

Este valor d_j es un componente de la entrada para activar la función radial $g(d_j) = g(\|x - \mu_j\|)$. Este valor establece la principal diferencia con las redes MLP (perceptrón multicapa), entre ellas la SLFN, quienes incluyen el producto interno en sus capas ocultas de las entradas por sus respectivos pesos, como queda expresado en la ecuación (4.28). En la figura 4.19 se muestra la estructura interna de un nodo oculto correspondiente a una RBN.

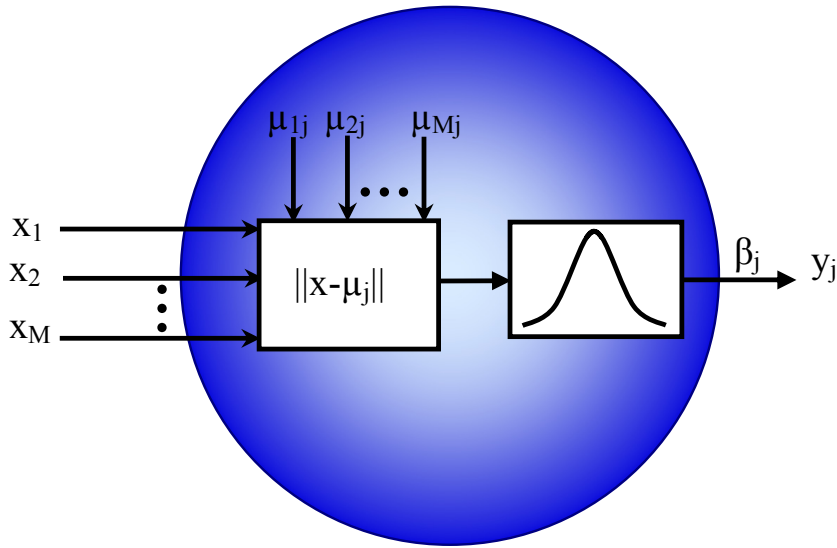


Figura 4.19: Estructura interna de un nodo oculto, para el caso de una RBN.

A medida que la distancia entre μ y x decrece, la salida de la función de base radial aumenta, llegando a valer un máximo de uno cuando esta distancia es cero. Por tanto, una neurona de base radial actúa como un detector que produce un valor máximo de uno cuando la entrada x es idéntica al vector de pesos μ_j de la neurona. Cada neurona de la capa oculta sacará un valor que dependerá de la distancia que el vector de entrada dista del vector centroide de esa neurona. Si las funciones de base radial gaussiana tienden rápidamente a cero, el cambio de los parámetros de una neurona tendrá efectos muy pequeños para valores de entrada lejanos al centro de esa neurona. Así, las neuronas de base radial con vectores centroides muy diferentes del vector de entrada sacarán valores próximos a cero y sus efectos serán mínimos sobre las neuronas lineales de salida. Una RBN con suficientes neuronas ocultas es capaz de aproximar cualquier función continua con una precisión arbitraria.

La salida de cada neurona de la capa oculta se obtiene como:

$$y_j = e^{-\frac{\sqrt{\sum_{i=1}^M (x_i - \mu_{ij})^2}}{\sigma_j}} \quad (4.33)$$

y el valor de la salida para un patrón de entrada x :

$$O = \sum_{j=1}^N y_j \beta_j + b_0 \quad (4.34)$$

siendo N el número de nodos en la capa oculta y b_0 el *bias* o umbral del nodo de salida.

El ajuste adecuado de los centroides μ_{ij} , de los pesos β_j , de las varianzas σ_j o anchura de las RBF y del umbral b_0 , se determina de manera que se optimice la aproximación de $f(x)$ a la función que deseemos. La velocidad de aprendizaje de estos parámetros y, en

general, de todos los parámetros en las redes neuronales *feedforward* suele ser un proceso muy lento porque se basa comúnmente en un proceso iterativo que va ajustando todos los parámetros, existiendo dependencia entre diferentes capas de parámetros (pesos y *bias*). En la siguiente sección se explica un método novedoso de reciente aparición con el que se consigue un entrenamiento mucho más rápido que con el clásico entrenamiento por descenso por gradiente.

4.7. Algoritmo ELM (Extreme Learning Machine)

En este apartado se estudiará el algoritmo *máquina de aprendizaje extremo* (ELM) particularizado para redes SLFN. Para el caso particular de cómo aplicarlo a redes RBF, el lector puede consultar [132].

La mayoría de trabajos anteriores sobre el entrenamiento de redes neuronales han considerado necesario el ajuste de pesos de entrada a la capa oculta, así como sus *bias*. En [133,134] se demuestra que en las redes neuronales *feedforward* de una sola capa oculta con funciones de activación infinitamente diferenciables en su capa oculta, sus pesos de entrada a la capa oculta y *bias* pueden ser asignados al azar y aún así pueden aprender con exactitud N observaciones, siendo N el número de nodos ocultos. Además, suponiendo un número M de muestras de entrenamiento, en [135] se demuestra que para un error nulo de entrenamiento en las SLFN, el número requerido de nodos ocultos es $N \leq M$ y que se pueden asignar al azar los pesos de entrada y los *bias* de la capa oculta, siempre que las funciones de activación de dicha capa son infinitamente diferenciables. Algunas de estas funciones infinitamente diferenciables, incluyen las sigmoideas, las de base radial, seno, coseno, exponencial, etc.

Una vez que los pesos de entrada y los *bias* de la capa oculta han sido asignados al azar, la red puede ser considerada simplemente como un sistema lineal y los pesos de salida de la capa oculta se pueden determinar analíticamente a través de una simple operación con las matrices inversas generalizadas de las salidas de la capa oculta.

El algoritmo llamado *máquina de aprendizaje extremo* (extreme learning machine, **ELM**) [135] se basa precisamente en este concepto y su velocidad de aprendizaje puede llegar a ser miles de veces más rápida que la de los algoritmos de aprendizaje tradicionales, como el algoritmo de descenso por gradiente. Además, no sólo tiende a alcanzar errores de entrenamiento más bajos, sino que también obtiene valores de pesos con norma mínima, lo que incide en una mejor generalización de la red [136].

El hecho de que una red de este tipo con N nodos ocultos y con funciones de activación $g(x)$ pueda aproximar S muestras con error cero, significa que:

$$\sum_{k=1}^S \|O_k - t_k\| = 0 \quad (4.35)$$

siendo t_k el *target* o salida deseada para el vector \mathbf{x}_k como muestra de entrada. De aquí se deduce que deben existir valores de β_j , \mathbf{w}_j y b_j tales que:

$$\sum_{j=1}^N \beta_j g(x_k w_j + b_j) = t_k; \quad k = 1, \dots, S \quad (4.36)$$

donde $\mathbf{w}_j = [w_{1j}, w_{2j}, \dots, w_{Mj}]^T$ es el vector de pesos que conecta el j -ésimo nodo oculto con los M nodos de entrada, $\beta_j = [\beta_{1j}, \beta_{2j}, \dots, \beta_{mj}]^T$ es el vector de pesos que conecta el j -ésimo nodo oculto con los m nodos de salida (en la figura 4.17 se ha considerado un solo nodo de salida), y b_j es el umbral del j -ésimo nodo oculto. $\mathbf{x}_k \mathbf{w}_j$ denota el producto interno de \mathbf{x}_k y \mathbf{w}_j . La ecuación (4.36) en realidad representa S ecuaciones, que en forma matricial puede reescribirse como:

$$\mathbf{H}\boldsymbol{\beta} = \mathbf{T} \quad (4.37)$$

donde:

$$\mathbf{H}(\mathbf{w}_1, \dots, \mathbf{w}_N, \mathbf{b}_1, \dots, \mathbf{b}_N, \mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_S) = \begin{bmatrix} g(w_1 x_1 + b_1) & \cdots & g(w_N x_1 + b_N) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ g(w_1 x_S + b_1) & \cdots & g(w_N x_S + b_N) \end{bmatrix}_{S \times N} ; \quad (4.38)$$

$$\boldsymbol{\beta} = \begin{bmatrix} \beta_1^T \\ \vdots \\ \beta_N^T \end{bmatrix}_{N \times m} \quad \text{y} \quad \mathbf{T} = \begin{bmatrix} t_1^T \\ \vdots \\ t_S^T \end{bmatrix}_{S \times m} \quad (4.39)$$

Si el número N de nodos ocultos es igual que el número S de muestras distintas de entrenamiento, $N = S$, la matriz \mathbf{H} es cuadrada y se puede invertir una vez se hayan asignado al azar los vectores de peso de entrada \mathbf{w}_j y los *bias* ocultos b_j , pudiendo la SLFN así aproximar estas muestras de entrenamiento con error cero. Sin embargo, en la mayoría de los casos el número de nodos ocultos es mucho menor que el número de muestras distintas de entrenamiento, $N \ll S$, con lo que \mathbf{H} es una matriz no cuadrada y podrían no existir \mathbf{w}_j , b_j y β_j ($j = 1, \dots, N$) tales que $\mathbf{H}\boldsymbol{\beta} = \mathbf{T}$. Una de las soluciones de mínimos cuadrados del sistema lineal de ecuaciones anterior es la solución de norma mínima [137, 138], es decir, una solución tal que $\|\hat{\boldsymbol{\beta}}\| \leq \|\boldsymbol{\beta}\|$ y se obtiene así:

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = \mathbf{H}^\dagger \mathbf{T} \quad (4.40)$$

donde \mathbf{H}^\dagger es la matriz inversa generalizada de *Moore-Penrose*.

Por tanto, un sencillo método de entrenamiento para SLFNs, denominado *máquina de aprendizaje extremo* (algoritmo ELM) puede ser resumido como sigue:

Algoritmo ELM: dado un conjunto de entrenamiento $\aleph = \{(\mathbf{x}_k, \mathbf{t}_k) | \mathbf{x}_k \in \mathbf{R}^M, \mathbf{t}_k \in \mathbf{R}^m, k = 1, \dots, S\}$, una función de activación $g(x)$ infinitamente diferenciable y un número N de nodos ocultos,

- *Paso 1:* Asignar al azar el valor de los pesos de entrada \mathbf{w}_j y los *bias* b_j , $j = 1, \dots, N$.

- *Paso 2:* Calcular la matriz de salida de la capa oculta, \mathbf{H} .
- *Paso 3:* Calcular los pesos de salida $\beta = \mathbf{H}^\dagger \mathbf{T}$, donde $\mathbf{T} = [t_1, \dots, t_S]^T$.

El tiempo de aprendizaje para una red que usa el algoritmo ELM está principalmente determinado por el tiempo invertido en calcular la matriz inversa generalizada de Moore-Penrose \mathbf{H}^\dagger de la capa oculta.

4.8. Herramientas Estadísticas

En esta sección se introducirán varios procedimientos estadísticos que han sido usados con frecuencia a lo largo de esta tesis, para evaluar cuantitativamente la eficacia de cada método diagnóstico propuesto. Se basan en determinar su capacidad para clasificar correctamente los sujetos en dos grupos, sanos y glaucomatosos. Se trata de establecer cómo se ajustan a la realidad los resultados de clasificación, obtenidos con cada método diagnóstico propuesto, y para ello es preciso conocer esa realidad mediante algún método alternativo y completamente fiable. En [139–141] puede encontrarse información de todos los parámetros estadísticos que aparecen en las siguientes secciones.

4.8.1. Sensibilidad, Especificidad y Tabla de Contingencia

La clase de pruebas que vamos a tratar en esta tesis son del tipo dicotómico, que clasifican a cada paciente como sano o enfermo en función de que el resultado de la prueba sea positivo o negativo. Un resultado positivo se asocia con la presencia de enfermedad y un resultado negativo con la ausencia de la misma.

Cuando se estudia una muestra de pacientes, los datos obtenidos permiten clasificar a los sujetos en cuatro grupos según la llamada *tabla de contingencia*, una tabla de 2×2 como la que se muestra en la tabla 4.1. En ella se enfrenta el resultado de la prueba diagnóstica (en filas) con el estado real de los pacientes (en columnas) o, en nuestro caso, el resultado de la prueba de referencia o “*gold standard*” que vayamos a utilizar (campimetría de Humphrey). El resultado de la prueba puede ser correcto (verdadero positivo y verdadero negativo) o incorrecto (falso positivo y falso negativo). El análisis de su validez puede obtenerse calculando los valores de sensibilidad (4.41) y especificidad (4.42).

Tabla 4.1: Tabla de contingencia que permite clasificar a los sujetos en cuatro grupos.

Resultado de la prueba	Verdadero diagnóstico	
	Enfermo	Sano
Positivo	Verdaderos positivos (VP)	Falsos positivos (FP)
Negativo	Falsos negativos (FN)	Verdaderos negativos (VN)

$$\text{sensibilidad} = \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{FN}} \quad (4.41)$$

$$\text{especificidad} = \frac{VN}{VN + FP} \quad (4.42)$$

La sensibilidad de una prueba clínica representa la habilidad de dicha prueba para identificar correctamente a los pacientes con la enfermedad. Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo.

Del mismo modo, la especificidad representa la habilidad de una prueba clínica para identificar correctamente a los sujetos sin enfermedad. Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo.

4.8.2. Valores Predictivos VPP y VPN

Los conceptos de sensibilidad y especificidad permiten valorar la validez de una prueba diagnóstica, pero carecen de cierta utilidad en la práctica clínica. Cuando se obtiene un resultado de realizar alguna prueba a un paciente, el médico se pregunta acerca de su verdadero diagnóstico, y más bien la pregunta se plantea en sentido contrario: si un sujeto ha resultado positivo, ¿cuál es la probabilidad de que esté verdaderamente enfermo? $P(\text{Enfermo}|\text{Test}+)$, o por el contrario, si el sujeto resultó negativo en la prueba ¿cuál es la probabilidad de que realmente esté sano? $P(\text{Sano}|\text{Test}-)$. Si calculamos estas probabilidades únicamente con los datos de la tabla de contingencia, la primera de ellas $P(\text{Enfermo}|\text{Test}+)$ corresponde a la proporción de sujetos que verdaderamente tienen la enfermedad, de entre los que dieron positivo, y se conoce como valor predictivo positivo VPP (4.43). Igualmente, podemos calcular a partir de la tabla la proporción de sujetos verdaderamente sanos sobre el total de los que dieron negativo, valor predictivo negativo VPN (4.44).

$$\text{VPP} = \frac{VP}{VP + FP} \quad (4.43)$$

$$\text{VPN} = \frac{VN}{VN + FN} \quad (4.44)$$

Los valores predictivos, a pesar de ser de enorme utilidad a la hora de tomar decisiones clínicas y transmitir a los pacientes información sobre su diagnóstico, presentan un grave inconveniente, ya que si se calculan a partir de la tabla de contingencia dependen de la proporción de enfermos en la muestra estudiada. Cuando la proporción de enfermos es baja, un resultado negativo permitirá descartar la enfermedad con mayor seguridad, siendo así el valor predictivo negativo mayor. Por el contrario, un resultado positivo no permitirá confirmar el diagnóstico, resultando en un bajo valor predictivo positivo. Por lo tanto, éstos no pueden ser utilizados como índices a la hora de comparar dos métodos diagnósticos diferentes, ni tampoco a la hora de extrapolar los resultados de otros estudios a datos propios.

4.8.3. Cocientes de Probabilidad CP+ y CP−

Resulta necesario determinar otros índices de valoración que sean a la vez clínicamente útiles y no dependan de la proporción de enfermos en la muestra. Así, además de los conceptos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos (positivos y negativos), se suele hablar del concepto de razón de verosimilitudes, razón de probabilidad, o cocientes de probabilidades positivo y negativo. Estos miden cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad.

El cociente de probabilidad positivo lo podemos calcular como cociente entre la tasa de verdaderos positivos y la tasa de falsos positivos. Valores mayores de CP+ indican mejor capacidad para diagnosticar la presencia de enfermedad. Similarmente, podemos definir un cociente de probabilidad negativo CP− como el cociente entre la tasa de falsos negativos y la tasa de verdaderos negativos. Valores menores de CP− indican una mejor capacidad para confirmar la ausencia de enfermedad. Se pueden determinar unas fórmulas (4.45 y 4.46) para expresar los cocientes de probabilidad en función de la sensibilidad y de la especificidad.

$$CP+ = \frac{\text{Probabilidad}(\text{Test} + | \text{Enfermos})}{\text{Probabilidad}(\text{Test} + | \text{Sanos})} = \frac{\text{sensibilidad}}{1 - \text{especificidad}} \quad (4.45)$$

$$CP- = \frac{\text{Probabilidad}(\text{Test} - | \text{Enfermos})}{\text{Probabilidad}(\text{Test} - | \text{Sanos})} = \frac{1 - \text{sensibilidad}}{\text{especificidad}} \quad (4.46)$$

4.8.4. Curva ROC

Para poder obtener un resultado dicotómico (sano/glaucomatoso) en nuestras pruebas es necesario fijar un umbral o punto de corte en la variable de salida arrojada por la prueba, que marque el límite entre sano y enfermo. Pero eso no suele ser una tarea sencilla. En la práctica, si movemos el umbral para aumentar la probabilidad de detectar pacientes enfermos también aumentaremos el número de falsos positivos. Por otra parte, si movemos el umbral para disminuir los falsos positivos, será a costa de aumentar el de falsos negativos. Resumiendo, un aumento de la sensibilidad disminuye la especificidad, y viceversa.

Una herramienta útil para evaluar cuantitativamente la capacidad diagnóstica de una prueba para todos los posibles valores de umbral, es la denominada curva ROC. Esta herramienta también nos sirve para comparar diferentes pruebas. La curva ROC (*Receiver Operator Characteristic*) fue llamada así porque fue concebida originalmente por los ingenieros de radio después del ataque a Pearl Harbour para medir la eficacia del radar en la detección de aviones japoneses. El análisis ROC se aplicó posteriormente en campos tan diversos como la medicina, radiología, psicología, aprendizaje automático, minería de datos, etc. El análisis ROC está relacionado de forma directa con el análisis de coste/beneficio en la toma de decisiones diagnósticas.

Para obtener la curva ROC, se calcula la sensibilidad y especificidad de nuestra prueba para cada uno de los diferentes valores de umbral posibles y se representan en una gráfica, con la sensibilidad en el eje de ordenadas, y con (1−especificidad) en el eje de abscisas

(figura 4.20). Esto es equivalente a trazar una curva que representaría la tasa de verdaderos positivos (en ordenadas) en función de la de falsos positivos (abcisas).

Una prueba ideal que discriminara perfectamente, quedaría representada en la gráfica como una línea que coincidiría con los lados izquierdo y superior del cuadrado, mientras que una prueba que no discrimine en absoluto y su resultado sea al azar, corresponde a la línea diagonal discontinua (a 45°) que aparece en la figura 4.20. Por lo tanto, cuanto más desplazada esté la curva ROC hacia el vértice superior izquierdo, mejor es la capacidad discriminatoria de la prueba. Precisamente una forma de evaluar de manera global la capacidad discriminatoria consiste en calcular el área que queda debajo de la curva ROC, y se denomina *área bajo la curva*. Esta área sirve como índice de comparación entre pruebas diagnósticas, de modo que cuanto mayor es el área mejor es la capacidad diagnóstica.

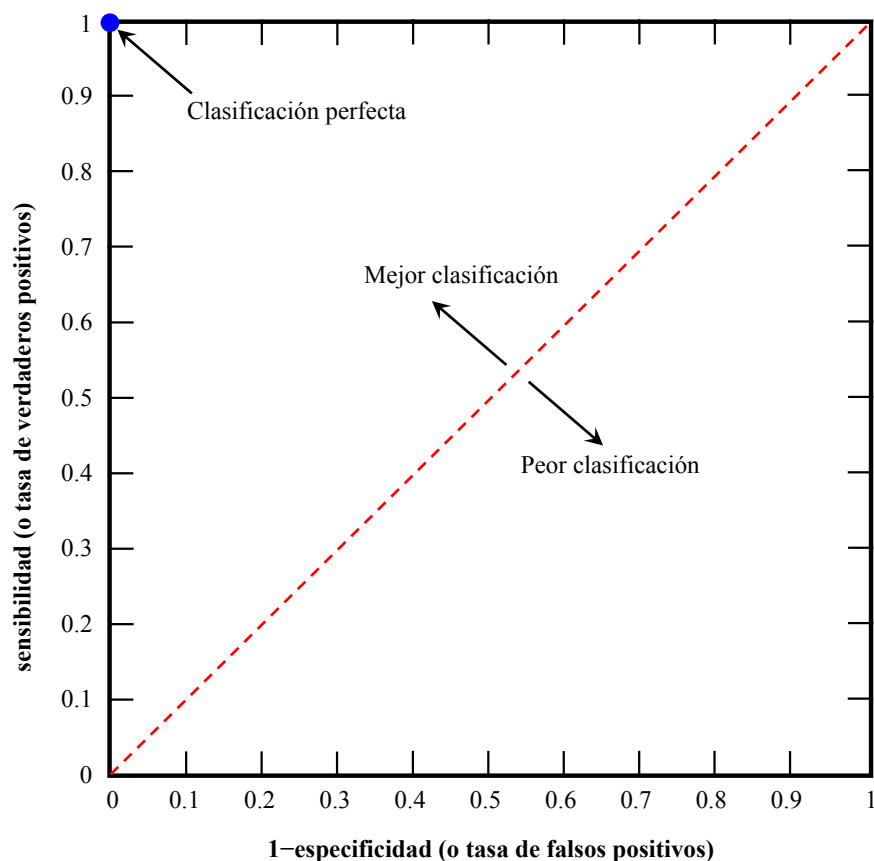


Figura 4.20: Curva ROC.

4.8.5. Valor P y Test de Fisher

El valor p es un término estadístico que nos da idea de la significancia estadística de una prueba. Ayuda a establecer si la diferencia que se encuentra entre grupos bajo comparación se debe a la casualidad. Un valor p bajo (típicamente $\leq 0,05$ en ensayos clínicos) por lo general, significa que la diferencia entre grupos no se debe solamente a la casualidad, más bien se debe a cualquier otro factor (en el caso que nos ocupa, significaría que nuestra prueba sí es discriminante entre ambos grupos). Un valor p elevado por lo

general significa que la diferencia entre grupos, es probable que se deba solamente a la casualidad.

Para ilustrarlo con un ejemplo, supóngase que hemos diseñado una prueba de diagnóstico y con ella se han obtenido los resultados que muestra la tabla 4.2. Deseamos saber si nuestra prueba funciona realmente y es capaz de discriminar entre sujetos sanos y enfermos o, por el contrario, ha arrojado valores al azar.

Tabla 4.2: Tabla de contingencia que contrasta la condición real (enfermo/sano) de los sujetos con los resultados obtenidos con nuestra prueba. Detectado +: nuestra prueba ha detectado al sujeto como enfermo. Detectado -: nuestra prueba ha detectado al sujeto como sano.

	Enfermo	Sano	Total
Detectado +	1 (VP)	4 (FP)	5 (VP+FP)
Detectado -	7 (FN)	2 (VN)	9 (FN+VN)
Total	8 (VP+FN)	6 (FP+VN)	14 (n)

El valor p obtenido con el test de Fisher nos da respuesta a la siguiente pregunta: *“si no existe ninguna dependencia entre la variable que define las filas y la que define las columnas en nuestra tabla de contingencia de 2×2 , ¿cuál es la probabilidad de obtener una asociación tan fuerte (o más fuerte) como la que observamos en nuestra tabla de contingencia, suponiendo un muestreo aleatorio?”*.

El test de Fisher permite analizar si dos variables dicotómicas están asociadas, y resulta adecuado aplicarlo cuando la muestra a estudiar es pequeña y la frecuencia esperada en alguna de las casillas de la tabla de contingencia es reducida. Este test se basa en evaluar la probabilidad asociada a cada una de las tablas 2×2 que se pueden formar manteniendo los mismos totales de filas y columnas que los de la tabla de contingencia original observada. Cada una de estas probabilidades se obtiene bajo la hipótesis nula de independencia de las dos variables que se están considerando: la condición real del sujeto (sano/enfermo) y el resultado de la prueba (detectado +/detectado -).

Continuando con nuestro ejemplo, la probabilidad de observar un conjunto concreto de frecuencias VP, FP, FN y VN en la tabla 2×2 cuando se asume independencia y los totales de filas y columnas se consideran fijos, viene dada por la distribución hipergeométrica de la ecuación 4.47.

$$p = \frac{(VP + FP)!(FN + VN)!(VP + FN)!(FP + VN)!}{n!VP!FP!FN!VN!} \quad (4.47)$$

La probabilidad anterior deberá calcularse para todas las tablas de contingencia que puedan formarse con los mismos totales marginales que la tabla observada. Posteriormente, estas probabilidades se usan para calcular el valor p asociado al test de Fisher. Este valor p indicará la probabilidad de obtener una diferencia entre los grupos mayor o igual a la observada, bajo la hipótesis nula de independencia. Si esta probabilidad es pequeña ($p < 0,05$) se deberá rechazar la hipótesis de partida y deberemos asumir que las dos variables no son independientes, sino que están asociadas (lo cual es deseable en nuestro caso, puesto que la prueba sería fiable). En caso contrario, se dirá que no existe evidencia estadística de asociación entre ambas variables.

La figura 4.21 muestra todas las posibles combinaciones de frecuencias que se podrían obtener con los mismos totales marginales que en la tabla 4.2. Para cada una de estas combinaciones, se ha calculado la probabilidad exacta de ocurrencia bajo la hipótesis nula, según la expresión (4.47). Los resultados obtenidos se muestran en la misma figura, debajo de cada combinación de frecuencias. El valor p asociado al test de Fisher puede entonces calcularse sumando las probabilidades de aquellas combinaciones que resultan ser menores o iguales a la probabilidad de la tabla que ha sido observada, en nuestro caso $p = 0,0030 + 0,0599 + 0,0280 = 0,0909$. A la vista de los resultados de nuestro ejemplo, no existe evidencia estadística de asociación entre la condición real de los sujetos (sano/enfermo) y el resultado obtenido con la prueba. En otras palabras, esta no podría ser una buena prueba discriminatoria.

(a)	Enfermo	Sano	Total	(b)	Enfermo	Sano	Total
Detectado +	0	5	5	Detectado +	1	4	5
Detectado -	8	1	9	Detectado -	7	2	9
Total	8	6	14	Total	8	6	14
$p = 0.0030$				$p = 0.0599$			
(c)	Enfermo	Sano	Total	(d)	Enfermo	Sano	Total
Detectado +	2	3	5	Detectado +	3	2	5
Detectado -	6	3	9	Detectado -	5	4	9
Total	8	6	14	Total	8	6	14
$p = 0.2797$				$p = 0.4196$			
(e)	Enfermo	Sano	Total	(f)	Enfermo	Sano	Total
Detectado +	4	1	5	Detectado +	5	0	5
Detectado -	4	5	9	Detectado -	3	6	9
Total	8	6	14	Total	8	6	14
$p = 0.2098$				$p = 0.0280$			

Figura 4.21: Posibles combinaciones de frecuencias con los mismos totales marginales de filas y columnas que en la tabla 4.2. Debajo de cada combinación aparece la probabilidad asociada, según la ecuación (4.47).

4.9. Resumen

A lo largo de esta tesis se ha hecho uso de diversas técnicas matemáticas y estadísticas, por lo que en este capítulo se han repasado las que han sido más relevantes para este trabajo. Se ha intentado aportar únicamente los detalles de las mismas que se han creído convenientes conocer para llegar a una buena comprensión de su aplicación en los capítulos posteriores.

Se ha comenzado abordando la técnica de la *transformada wavelet*, tanto en su versión continua como discreta, para continuar con su variante de los *paquetes wavelet*. Las tres secciones siguientes se dedican al repaso de las redes neuronales SLFN, redes de base radial y un algoritmo de entrenamiento de reciente aparición, *algoritmo de aprendizaje extremo*. En el último apartado se estudian varios procedimientos estadísticos orientados a determinar la capacidad de las pruebas clínicas para clasificar correctamente a los sujetos.

Capítulo 5

Adquisición y Preparación de los Registros Multifocales

Índice

5.1. Introducción	87
5.2. Selección y Preparación de los Sujetos	87
5.3. Adquisición de las Señales ERG Multifocales	88
5.4. Resumen	92

5.1. Introducción

En este capítulo se describen los métodos utilizados para el registro de las señales multifocales, así como su preparación para las posteriores etapas de análisis que harán uso de diversas técnicas, y mediante las que se encontrarán ciertos marcadores de presencia de glaucoma.

También se describe la preparación y criterios usados en la selección de pacientes y controles (sujetos sanos de referencia) comunes a todas las técnicas de análisis propuestas. No obstante lo anterior, en cada método propuesto tanto los sujetos estudiados como su número fueron diferentes, por lo que inicialmente no ha sido una meta el comparar cada una de las técnicas, sino más bien ofrecer cada una de éstas como posibles alternativas diferentes y complementarias en el diagnóstico del glaucoma basado en el estudio de los registros de mfERG. Es en el capítulo 10 donde sí se hace una comparación más objetiva entre las diferentes técnicas, al usar una base de datos de registros común a todas ellas.

5.2. Selección y Preparación de los Sujetos

Los pacientes humanos participantes en este estudio han dado su consentimiento informado y durante la investigación se ha respetado la declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial [142].

A cada sujeto se le realizó un examen oftalmológico completo para establecer un estado de referencia y descartar pacientes no adecuados (miopes, con glaucoma avanzado, etc.). El examen oftalmológico incluyó anamnesis general, agudeza visual corregida, biomicroscopía con lámpara de hendidura, medición de la presión intraocular con el tonómetro de aplanación de Goldmann, gonioscopía, examen fundoscópico bajo dilatación (lente de 90D), retinografías estereoscópicas y perimetría automatizada Humphrey utilizando el protocolo 24-2 SITA (Swedish Interactive Threshold Algorithm. Carl Zeiss Meditec Inc.).

El diagnóstico previo de glaucoma de ángulo abierto se estableció cuando existían al menos dos campos visuales consecutivos anormales en la campimetría Humphrey (test umbral 24-2), definidos por una desviación estándar (PSD) y/o la desviación estándar corregida (CPSD) por debajo del intervalo de confianza del 95 %.

Fue condición previa que en los sujetos de control (es decir, sanos), no existiera ningún sector glaucomatoso en ninguno de sus ojos, mientras que en los pacientes afectados por glaucoma debían estar caracterizados por presentar, como mínimo, una lesión de clúster (3 sectores colindantes) en alguno de sus ojos. La campimetría de Humphrey (HVF) se considera la técnica estándar de valoración, y utilizando dicha técnica se ha clasificado previamente un sector como glaucomatoso si su pérdida de sensibilidad es superior a 10 dB. El campo visual se consideró no fiable si el número de falsos positivos, falsos negativos o pérdidas de fijación eran mayores del 33 %.

Por otra parte, las bases de datos con los registros de control utilizadas para cada una de las metodologías propuestas se obtuvieron a partir de los registros de ojos normales, dentro de un estudio prospectivo longitudinal en el que los sujetos fueron sometidos periódicamente al mismo proceso descrito en el párrafo anterior. Todos estos registros de

ojos normales tenían una presión intraocular de 21 mmHg o inferior, sin historia previa de hipertensión ocular. Además, mediante examen oftalmoscópico, se examinó la papila óptica y se comprobó que sus características estaban dentro del patrón de normalidad estructural. Finalmente, los ojos de todos los participantes fueron refractados y adaptados con lentes de contacto para visión a distancia.

5.3. Adquisición de las Señales ERG Multifocales

Para el registro de todas las señales se utilizó el sistema multifocal comercial VERIS 5.1 (Veris System 5.1, Electro Diagnostic Imaging, Inc., San Mateo, CA). Para el registro de las señales mfERG se tomaron como referencia las directrices de la *International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* (ISCEV) [12], así como las recomendaciones técnicas elaboradas por Keating, Parks y Evans [20]. El estímulo consistió en una secuencia-m modificada aplicada a un grupo de 103 hexágonos en los que se divide la retina, visualizados en un monitor CRT de 21", cubriendo unos 45° de arco sobre la retina. La luminancia local de cada uno de los hexágonos fue de 200 cd/m² y menor de 1.5 cd/m² en los estados de encendido y apagado, respectivamente, determinados por la secuencia pseudoaleatoria.

La frecuencia de cuadro del monitor fue de 75 Hz, y la secuencia-m se modificó, de modo que entre cada paso de la misma se introdujeron 4 frames con el siguiente orden: flash-oscuro-flash-oscuro, como muestra la figura 5.1. En los frames tipo flash todos los hexágonos se iluminan con una luminancia máxima de 200 cd/m² y en los oscuros con menos de 1.5 cd/m². La luminancia de fondo del resto de la superficie del monitor que rodea los hexágonos se mantuvo siempre constante a 100 cd/m². Este protocolo de estimulación, de doble flash global, está especialmente adaptado para obtener respuestas de las células ganglionares retinianas y sus axones [31, 35]. Está basado en el efecto de las respuestas focales (M) sobre el siguiente estímulo global (F), el cual genera una amplificación de las señales provenientes de las células ganglionares.

En síntesis, el protocolo (M-F-O-F-O) consta de cinco pasos. En el primer paso (M), cada hexágono sigue una estimulación luminosa (200 cd/m²) determinada por una secuencia-m binaria pseudoaleatoria. En el segundo paso, toda el área es iluminada (200 cd/m²) (F), continuada por una secuencia de oscuridad (O) (<1.5 cd/m²), seguida de otra de iluminación global (200 cd/m²) (F) y de oscuridad (O) (<1.5 cd/m²). La luminancia de fondo del resto de la superficie del monitor que rodea los hexágonos se mantuvo siempre constante a 100 cd/m². Esta estimulación proporciona una relación señal-ruido aceptable y supone un tiempo de registro razonablemente corto. Cada registro monocular tiene una duración de unos 9 minutos, con un exponente de la secuencia-m de estimulación igual a 13 (longitud de la secuencia: $2^{13} - 1$, ver capítulo 3). Para mejorar el confort, el registro se subdivide en 18 segmentos de 30 segundos de tiempo. Los segmentos contaminados con movimientos oculares se descartan y se registran nuevamente.

El estímulo se visualizó a través de las pupilas dilatadas farmacológicamente (diámetro mínimo de 7 milímetros) con tropicamida (1 %). Se utilizó una lente de contacto bipolar Burian-Allen (Hansen ophthalmics, Iowa City, IA) (figura 5.2). La adaptación de la lente de contacto se facilitó instilando una gota de anestésico tópico (0.5 % proparacaína). El

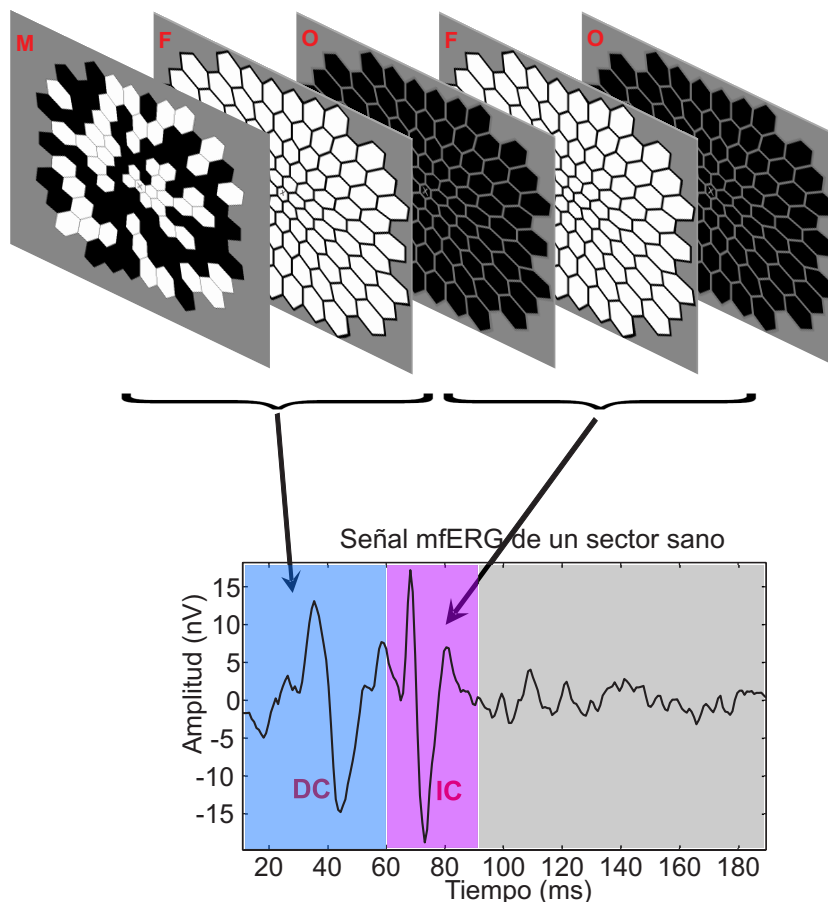


Figura 5.1: Estimulación mediante secuencia-m de doble flash global y respuestas asociadas.

error residual esférico refractivo se corrigió con el autorrefractómetro VERISTM, que está montado en el monitor de estimulación (figura 5.3). El alineamiento de la pupila del paciente con la óptica del monitor y la estabilidad de fijación se controla con una cámara de infrarrojos anexa.

Las señales se amplifican con un sistema de amplificación *Grass Neurodata Model 15ST* (Grass Telefactor, NH), configurado con una ganancia de 50.000, ancho de banda 10–300 Hz y un intervalo de muestreo de 0.83 ms (1200 Hz). La duración total de cada registro (uno por cada hexágono) fue de 190 ms.

Los registros obtenidos mediante este paradigma de estimulación poseen una estructura morfológica que se divide en dos ventanas temporales bien diferenciadas: una primera ventana situada al inicio de la señal, llamada componente directa (DC), y una segunda ventana comprendida en el intervalo de 60–90 ms, denominada componente inducida (IC). La morfología presentada por este tipo de señales es muy variable entre sujetos y sectores, siendo su variabilidad especialmente notable entre diferentes sectores afectados por glaucoma. En la parte inferior de la figura 5.1 aparece un registro típico de un sector sano de humano, mostrando las dos componentes.

Las señales obtenidas de los 103 hexágonos fueron reagrupadas y promediadas para obtener un nuevo mapa con 56 sectores. La figura 5.4 muestra la distribución de sectores

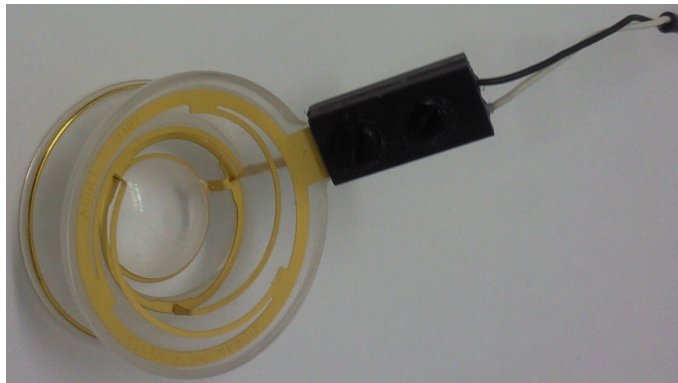


Figura 5.2: Lente de contacto bipolar Burian-Allen (Hansen ophthalmics, Iowa City, IA).

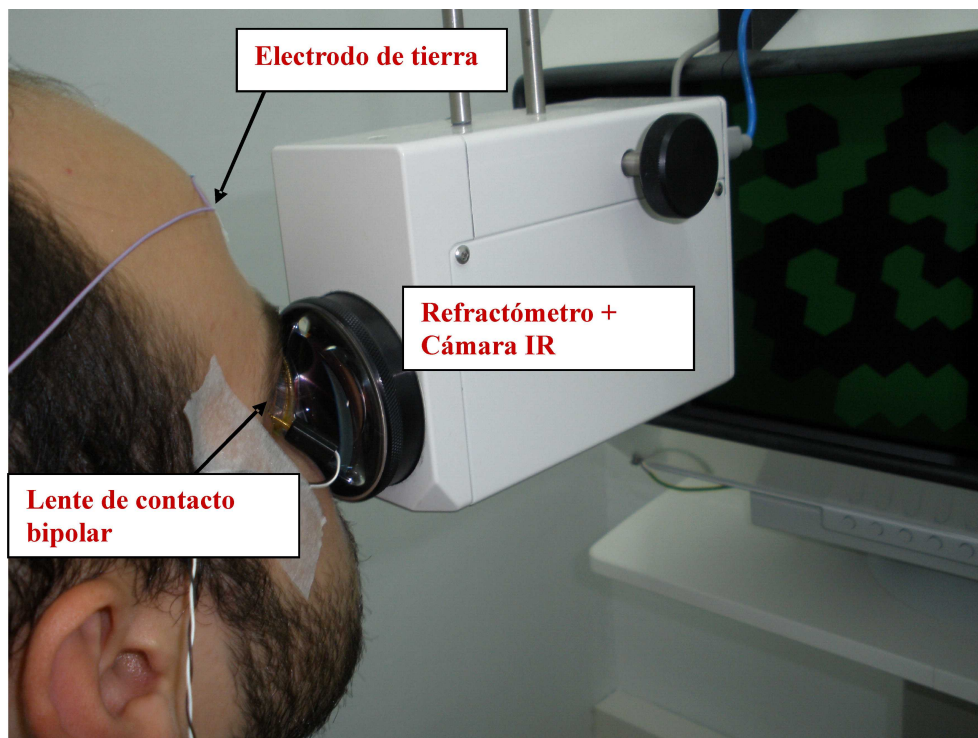


Figura 5.3: Configuración típica que muestra varios componentes del equipo multifocal.

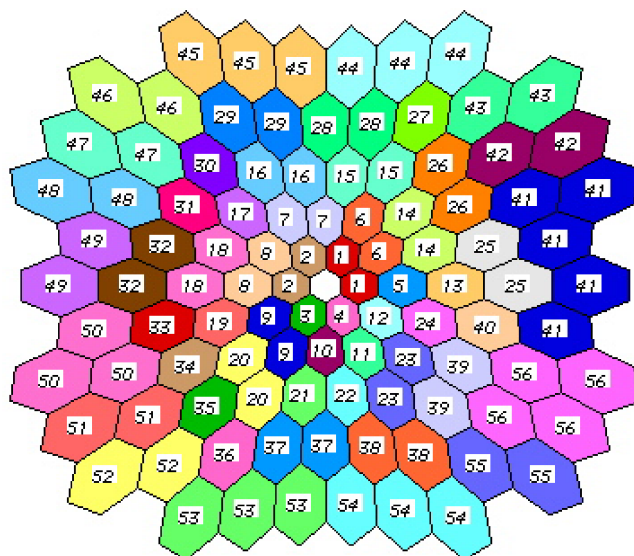


Figura 5.4: Distribución topográfica de los hexágonos agrupados en sectores para el caso del ojo derecho.

para el ojo derecho, obteniéndose la del izquierdo por reflejo horizontal de ésta. El motivo de esta reagrupación fue simplificar el análisis, así como mejorar la relación señal ruido, y para ello se optó por utilizar una topografía de 56 sectores aproximada a la que se estudia en la campimetría automatizada, que es el “gold-standard” en la clínica para valorar el campo visual. Nótese, asimismo, que el sector 41 contiene el promedio de un mayor número de hexágonos, ya que acota al punto ciego, que presenta una mayor complejidad analítica por su baja sensibilidad.

Por otra parte, la referencia que se utilizará en este trabajo para ubicar los defectos glaucomatosos en la retina es la mostrada en la figura 5.5. En ella, la retina queda dividida en cuadrantes que agrupan diferentes sectores. En la fila superior aparece la división en cuadrantes que se lleva a cabo por la técnica de la campimetría de Humphrey, mientras que en la fila inferior aparece la que se ha realizado en este trabajo para la técnica mfERG. Las gráficas de la columna izquierda corresponden al ojo izquierdo, y las de la derecha al ojo derecho. Si se solapara un gráfico de campimetría HVF con uno de mfERG para un mismo ojo, podría comprobarse que no existe una correspondencia exacta entre sectores. Además, la extensión del campo visual es diferente entre ambas técnicas. Los cuadrantes en los que se divide la retina son: superior nasal (SN), superior temporal (ST), inferior nasal (IN) e inferior temporal (IT). La agrupación en cuadrantes también resulta interesante a la hora de estudiar la uniformidad en la morfología de las respuestas de sectores que pertenecen a un mismo cuadrante.

Se impuso una condición morfológica fundamental a los registros de la base de datos, respecto a los registros de control usados como referencia, para así poder ser considerados como aptos en el estudio. Esta condición fue que la desviación estándar de la amplitud máxima del intervalo temporal IC fue menor o igual a 2,5 veces la desviación estándar de la amplitud máxima en dicho intervalo del grupo de control (5.1). Este parámetro confirma la correcta realización de la prueba multifocal.

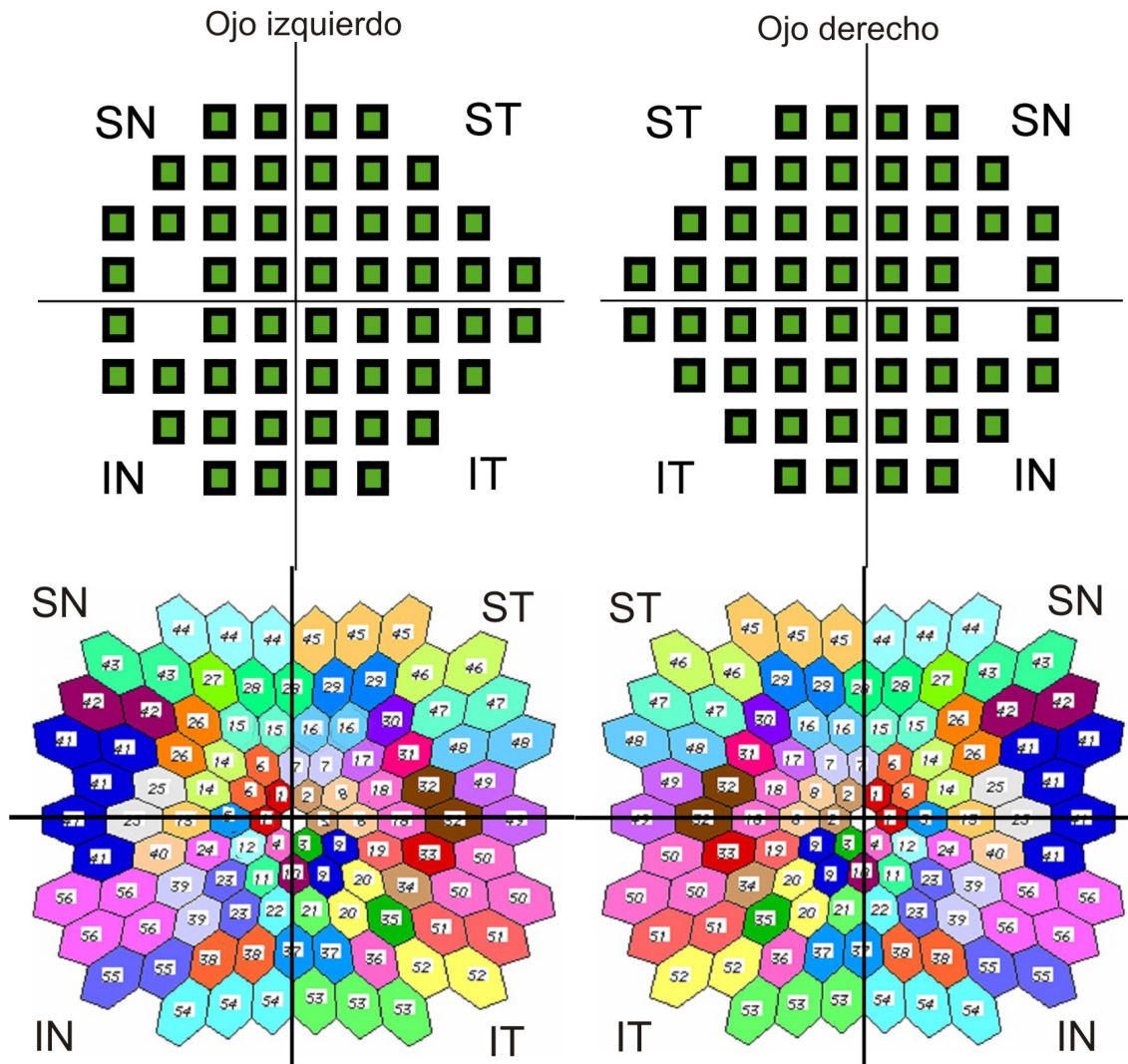


Figura 5.5: Agrupación de los sectores por cuadrantes. Superior nasal (SN), superior temporal (ST), inferior nasal (IN) e inferior temporal (IT).

$$SD(IC_{Am\acute{a}x}) \leq 2,5 \cdot SD(IC_{Am\acute{a}x-control}) \quad (5.1)$$

Es de interés mencionar que el estímulo multifocal ha sido escalado (esto es, la superficie de los hexágonos crece con la excentricidad).

5.4. Resumen

En este capítulo se comienza describiendo el examen oftalmológico completo al que todos los sujetos son sometidos para su preparación a la fase de adquisición de registros. Se definen los criterios para la clasificación previa, como glaucomatosos o sanos, de los sectores mediante la técnica diagnóstica de la campimetría de Humphrey.

En el apartado 5.3 se explica detalladamente el paradigma de estimulación empleado

y la configuración de los diversos módulos que componen el equipo de registro multifocal. Luego se definen las agrupaciones que se llevaron a cabo con los registros, para formar sectores y cuadrantes, comparándolas con la distribución de sectores que hace la campimetría de Humphrey.

Capítulo 6

Análisis Morfológico Avanzado de Registros mfERG

Índice

6.1. Introducción	97
6.2. Métodos	97
6.2.1. Base de Datos de Registros	97
6.2.2. Extracción de Características	98
6.2.3. Variabilidad Intersectorial	99
6.2.4. Estrategia de Entrenamiento y Clasificación	103
6.3. Resultados	105
6.3.1. Análisis por Cuadrantes	105
6.3.2. Análisis por Sectores y Clasificación Mediante Redes Neuronales	106
6.4. Discusión	107

6.1. Introducción

Los métodos clínicos actuales para la detección y monitorizado del glaucoma se basan principalmente en técnicas psicofísicas (campimetrías) y estructurales de la retina (tomografía de coherencia óptica). La campimetría de Humphrey (HVF) es la técnica más comúnmente usada en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma [100]. La principal limitación del HVF es la naturaleza subjetiva que introduce en sus medidas, dando lugar a un número elevado de falsos positivos y negativos.

En 1999, *Chan y Brown* [27] demostraron que los pacientes con glaucoma presentaban reducciones significativas en las amplitudes de las señales mfERG registradas. Actualmente, los métodos utilizados para analizar las señales mfERG están principalmente basados en la medida de amplitudes [35, 108], latencias [109], o bien ambas [37]. Otros trabajos analizan con mayor detalle la forma de onda, detectando en ella por ejemplo la onda S, ya que su amplitud está relacionada con el desarrollo del glaucoma [110]. Por lo tanto, es razonable sugerir que para determinar de una forma más sensible el estado glaucomatoso o sano de cada uno de los sectores que componen la retina, se debería realizar una caracterización exhaustiva de los registros multifocales.

En este capítulo se investiga la detección del glaucoma basándose en un completo análisis morfológico de los registros mfERG. Para ello, se define la forma de onda con cierta precisión obteniendo de ella trece parámetros, a partir de diversas amplitudes, latencias y pendientes. Estos parámetros servirán para clasificar las señales, haciendo uso de una red neuronal SLFN entrenada con el algoritmo ELM estudiado previamente.

6.2. Métodos

6.2.1. Base de Datos de Registros

Para realizar este estudio intervinieron dos grupos de 50 sujetos cada uno. El primer grupo estaba formado por 50 sujetos sanos o de control, mientras que el segundo lo formaron 50 sujetos afectados por glaucoma de ángulo abierto (OAG) en estadios diferentes de la enfermedad. La edad de todos los sujetos estaba comprendida entre 40 y 60 años (rango de mayor riesgo) y la valoración de todos ellos fue realizada en el Departamento de Oftalmología de la Universidad de Alcalá. Todos estos sujetos fueron incluidos en un estudio prospectivo longitudinal más largo, diseñado para evaluar la función visual en el glaucoma y usando varios paradigmas de estimulación novedosos. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes, todos los protocolos fueron aprobados y los métodos que se emplearon estaban adheridos a los principios de la Declaración de Helsinki.

Las señales mfERG fueron capturadas mediante un sistema comercialmente disponible para electrorretinografía multifocal (Veris System 5.1, Electro Diagnostic Imaging, Inc., San Mateo, CA). Todos los parámetros de estimulación, adquisición de señales y preparación de los sujetos son los mismos descritos en el capítulo anterior, excepto el valor de la frecuencia de muestreo de cada registro (uno por cada sector), que para las investigaciones con las técnicas descritas en el capítulo actual fue de 1800 Hz.

Se estableció el sector, formado por varios hexágonos, como la unidad básica de la base de datos (ver figura 5.4 del capítulo 5). Fue condición previa que en los sujetos sanos, ninguno de sus sectores fueran glaucomatosos, mientras que los pacientes afectados por glaucoma se caracterizaron por tener sectores de ambos tipos, sanos y glaucomatosos. En lo que se refiere a la valoración del estado de los sectores, la campimetría de Humphrey (HVF) representa el ‘gold standard’ y un sector se considera glaucomatoso cuando su pérdida de sensibilidad es superior a 10 dB. Como resultado, la base de datos no contiene siempre el mismo número de registros sanos que glaucomatosos para un mismo número de sector. Por ejemplo, para el sector 1 existen 5 registros glaucomatosos y 32 registros sanos, mientras que para el sector número 13 existen 9 registros glaucomatosos y 36 registros sanos. La base de datos contiene menor número de registros glaucomatosos que sanos para cada uno de los 56 sectores.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se estableció un conjunto de entrenamiento (BBDD de análisis) compuesto por 168 registros pertenecientes a sectores sanos y el mismo número de registros de sectores glaucomatosos, esto es, tres registros sanos y otros tres glaucomatosos por cada uno de los 56 sectores. Por otra parte, la base de datos de prueba (BBDD de validación) contiene 320 registros de sectores sanos y el mismo número de registros de sectores glaucomatosos. Todos están distribuidos para cubrir el mapa retiniano completo (sectores 1 a 56 de la figura 5.4) y no existe el mismo número de registros para cada sector.

6.2.2. Extracción de Características

El método propuesto para detectar el OAG comprende dos fases: la extracción de las características morfológicas de cada uno de los registros mfERG, previamente agrupados en sectores como se muestra en la figura 5.4, y la clasificación de los sectores según estas características, como sano o glaucomatoso, usando una red neuronal SLFN.

La figura 6.1 muestra un segmento de señal correspondiente a un registro mfERG sano típico y uno glaucomatoso en un estadio muy avanzado. Este segmento pertenece al intervalo de señal entre 60 y 90 ms y se denomina componente inducida (IC). Las propiedades que caracterizan a la IC ya fueron descritas en el capítulo 3. Un conjunto de tres ondas componen esta ventana temporal: una primera onda positiva P1, seguida de una onda negativa N1, y finalizada por una onda nuevamente positiva P2. En la gran mayoría de las observaciones llevadas a cabo, se ha constatado que la onda P2 es la primera en verse afectada al comenzar el glaucoma. La descripción morfológica detallada de la forma de onda de la IC de cada registro (ver figura 6.2) se realiza estudiando 13 características (c_i) que son incluidas en lo que llamamos vector de características (VC), ecuación (6.1).

$$VC = [c_1, c_2, \dots, c_{13}]^T \quad (6.1)$$

Cada una de las características c_i puede ser agrupada en una de dos categorías, posicionales y transicionales. Las características posicionales marcan en cada forma de onda la posición temporal de varios puntos característicos y diversas amplitudes máximas. Las características transicionales son fundamentalmente pendientes y medidas relativas entre las diferentes ondas que forman la IC (ver figura 6.2).

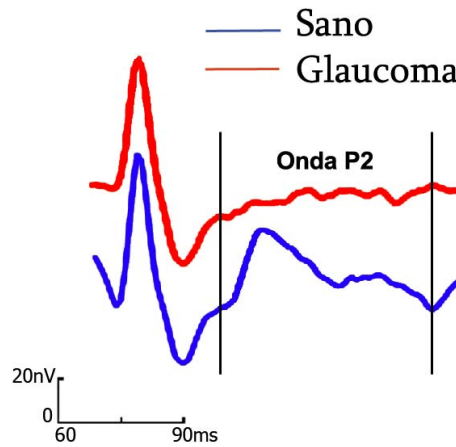


Figura 6.1: Respuesta al estímulo durante la IC en un sector sano (representado mediante trazo azul) y un sector glaucomatoso (trazo rojo).

Características posicionales:

- c_1 , c_2 y c_3 : Posición temporal de la amplitud máxima (valor absoluto) de las ondas P1, N1 y P2, respectivamente (ms).
- c_4 , c_5 y c_6 : Amplitud máxima en valor absoluto de las ondas P1, N1 y P2, respectivamente (nV).

Características transicionales:

- c_7 : Pendiente interpolada del segmento de señal comprendido en el intervalo entre el valle N1 y el pico P2 (nV/ms).
- c_8 : Pendiente interpolada en el intervalo entre el valor máximo P2 y el siguiente punto de cruce por cero que marca el final de la onda P2 (nV/ms).
- c_9 : Intervalo de tiempo definido entre los picos P1 y P2 (ms).
- c_{10} : Intervalo de tiempo entre el valle N1 y el pico P2 (ms).
- c_{11} y c_{12} : Latencias de las ondas N1 y P2, respectivamente, tomadas desde los cruces por cero anterior y posterior al valor absoluto máximo de la onda (ms).
- c_{13} : Diferencia de amplitud entre los picos P1 y P2 (nV).

6.2.3. Variabilidad Intersectorial

Para verificar si el conjunto de parámetros anteriores es dependiente de la posición topográfica de cada sector, se ha analizado la respuesta de un sector respecto a la posición que ocupa tomando como referencia el nervio óptico. También se ha estudiado la influencia que recibe de otros sectores glaucomatosos colindantes. En la figura 6.3 se muestra un ejemplo representativo del efecto que tiene en la respuesta retiniana la proximidad de un

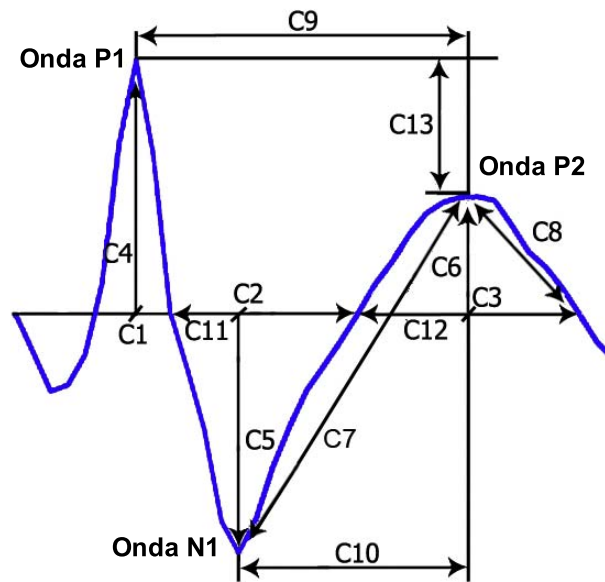


Figura 6.2: Morfología típica de un registro mfERG correspondiente a un sector sano.

sector al nervio óptico. En esta ocasión se estudia el sector 12 (figura 5.4) que se encuentra situado próximo a la posición del nervio óptico (sector 41), y el sector 50 que es uno de los más alejados del nervio óptico, ambos registrados en uno de los pacientes de análisis completamente sanos. Con este ejemplo queda patente las diferencias significativas en ambos registros, como se intuía en la hipótesis previa de trabajo. Por este motivo, en el estudio realizado se analiza cada sector teniendo en cuenta las propiedades asociadas a su posición topográfica.

Las señales mfERG se caracterizan por variar su morfología según el sector de la retina en el que se originan. Las señales que proceden de los sectores próximos al nervio óptico difieren especialmente del resto, por estar notablemente afectadas por la componente de la cabeza del nervio óptico (ONHC), de la que ya se habló en el tema 3. La figura 6.4 muestra otro ejemplo con los registros obtenidos de varios sectores próximos al nervio óptico (sectores 13, 27 y 39) y de varios sectores distantes al mismo (30, 34 y 49). En estos registros se han incluido sectores de ambos tipos, glaucomatosos y sanos.

En general, en sectores distantes del nervio óptico, se incrementan las latencias y las amplitudes se ven reducidas, siendo este último efecto más pronunciado en la onda P2. Otra de las características observadas en la figura 6.4 es que, incluso en ojos sanos, la morfología de los registros varía entre los diferentes sectores retinianos. La variabilidad intersectorial es significativamente más pronunciada en los sectores glaucomatosos, pudiéndose observar mayores diferencias en las amplitudes, latencias y morfología entre este tipo de sectores.

Si ahora estudiamos cómo evoluciona la morfología de sectores colindantes a un defecto glaucomatoso y de los propios sectores afectados, se puede establecer el contorno del defecto glaucomatoso. En el ejemplo de la figura 6.5 se estudia la evolución de la forma de onda de la IC de los sectores colindantes a la lesión, y de los sectores glaucomatosos. En la figura 6.5b la perimetría automatizada muestra un defecto en la zona inferior nasal del ojo. En la figura 6.5c se ha tomado el grupo de sectores afectados en la mencionada

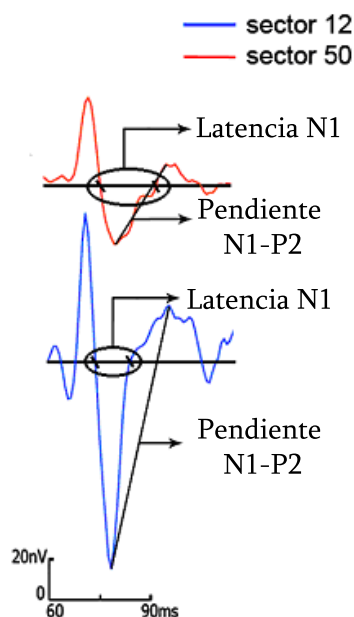


Figura 6.3: Forma de onda de un sector sano próximo al nervio óptico (sector 12), y de un sector sano del mismo paciente lejano al nervio óptico (sector 50), durante la IC, marcando sobre el gráfico las características c_7 y c_{11} .

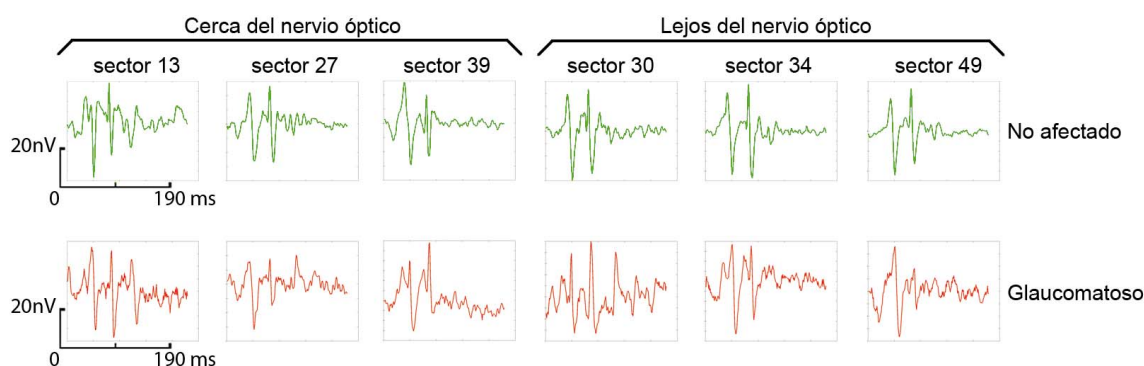


Figura 6.4: Registros procedentes de 3 sectores (13, 27 y 39) próximos al Nervio Óptico (ON) y de 3 sectores distantes al ON (30, 34 y 49), incluyendo tanto casos sanos (verde) como glaucomatosos (rojo).

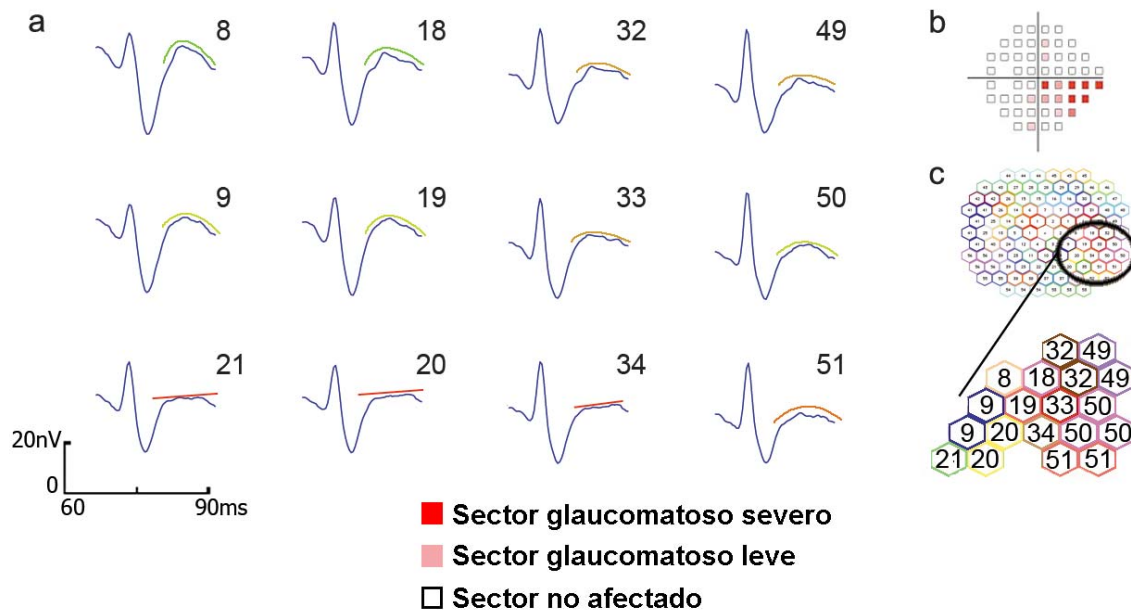


Figura 6.5: Estudio de un defecto unilateral en la zona nasal inferior del ojo izquierdo de un paciente. (a) Respuesta morfológica durante la IC del conjunto de sectores asociados al defecto y contorno de este. (b) Perimetría automatizada del ojo a estudio, que muestra un defecto significativo en la zona inferior nasal. (c) Grupo de sectores extraídos para el análisis morfológico avanzado.

zona y, finalmente, se representa la forma de onda asociada a la IC de cada uno de ellos (figura 6.5a). Con dicha representación se puede apreciar que la morfología de la onda IC-P2 presenta menor energía, mayor latencia, y una respuesta más plana en los sectores más afectados por la enfermedad (sectores 32, 33, 21, 20, 34, 49 y 51). Sin embargo, la forma de onda de los sectores más periféricos al defecto no presenta una planitud tan acentuada en IC-P2 (sectores 8, 18, 9, 19, 50).

En la figura 6.6 se compara cómo la característica c_{13} cambia a lo largo de los 56 sectores que conforman una retina completamente sana (paciente 1) frente a cómo lo hace en los sectores que conforman una retina afectada por glaucoma en algunos de sus sectores (paciente 2). Para el paciente 1 aparecen cuatro puntos verdes por cada sector, debido a que se tomaron cuatro registros del sujeto en fechas próximas. La línea verde continua representa el valor medio de los cuatro registros. Lo mismo es aplicable para el paciente 2, aunque en este caso se tomaron sólo dos registros en fechas próximas donde el glaucoma no progresó de forma apreciable. También se observa en esta gráfica la elevada variabilidad de los parámetros morfológicos (en este caso se ha representado c_{13} , pero el resto de parámetros son similarmente representativos), por lo que la combinación de todos ellos en la red neuronal minimiza este inconveniente. A modo de referencia, en el lado derecho de esta figura aparecen las campimetrías HVF realizadas a ambos pacientes. Los hallazgos mostrados en la figura 6.4 se hacen más evidentes en la figura 6.6, pudiéndose apreciar que la dependencia espacial es más significativa en sujetos afectados por glaucoma (paciente 2). Así, en sectores próximos al nervio óptico (5, 13, 25 y 39) el valor de c_{13} decrece significativamente, mientras que en sectores distantes al nervio óptico (8, 17, 30 y 48) puede llegar a alcanzar su valor máximo. La misma dependencia espacial puede ser observada

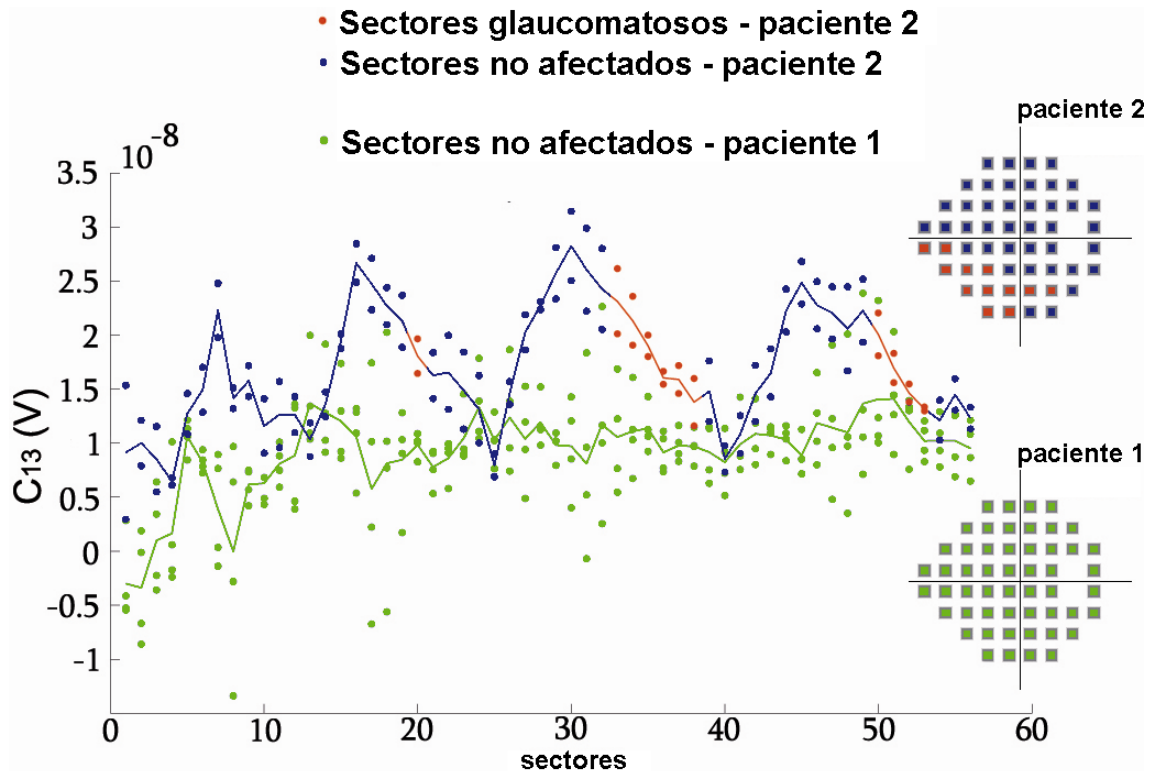


Figura 6.6: Análisis de la diferencia de amplitud entre P1 and P2 (característica c_{13}) en el ojo derecho del paciente 2, que contiene sectores sanos (azules) y glaucomatosos (rojos), y en el ojo derecho del paciente 1, que no contiene ningún sector glaucomatoso (todos los sectores marcados en verde).

en el sujeto sano (paciente 1). Sin embargo, a diferencia de la retina glaucomatosa, las respuestas de los sectores que integran la retina sana experimentan menor variabilidad.

Este ejemplo pone de relieve la importancia de realizar el estudio considerando la posición topográfica individual que ocupa cada sector en la retina. De este modo, cuando se analizan las características de un sector determinado, deberían de usarse como referencia las de un sector o grupo de sectores sanos que ocupan la misma posición retiniana.

6.2.4. Estrategia de Entrenamiento y Clasificación

Los resultados descritos en la sección anterior indican que la respuesta mfERG depende de la posición que el sector ocupa en la retina. Como consecuencia, resulta más eficiente realizar la clasificación de cada sector de forma individual, usando como referencia las características que otros sectores de control sanos, topográficamente equivalentes, presentan. Según este enfoque, el proceso de entrenamiento y clasificación puede ser descrito como sigue:

1. Se obtiene para cada sector su vector de características (VC) morfológicas (ecuación 6.1).
2. Se entrena una red neuronal (RN_i) para cada sector i ($i = 1 \dots 56$) usando los registros

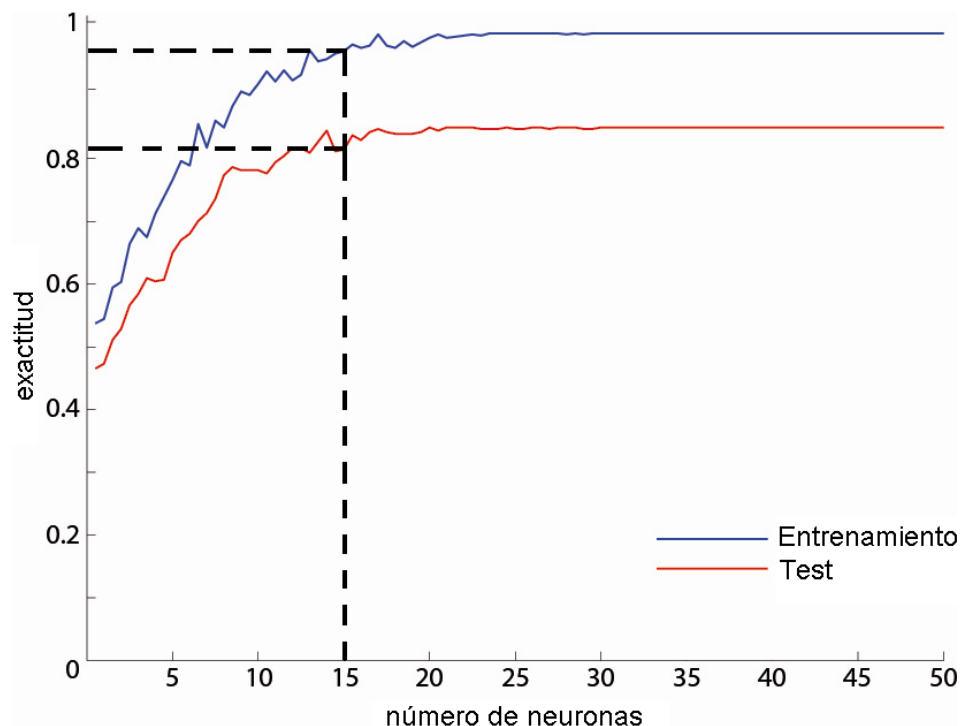


Figura 6.7: Estudio de la variación de la precisión media del clasificador en las fases de entrenamiento y prueba. El número de neuronas utilizadas fue de 15.

de entrenamiento disponibles (registros de control).

3. Para clasificar un sector, se utiliza la red neuronal correspondiente a ese sector en particular.

Con este procedimiento se obtiene una clasificación más eficiente, al tenerse en cuenta la posición específica de cada sector. Al necesitarse entrenar 56 redes neuronales distintas, resulta ventajoso usar un algoritmo rápido de entrenamiento como la *máquina de aprendizaje extremo*, que posibilita realizar la valoración clínica del paciente en tiempo real.

En la figura 6.7 se muestra cómo cambia la precisión de una de las 56 redes neuronales en las fases de entrenamiento y prueba según varía el número de neuronas que la forman. En ambos casos se aprecia que la precisión de la red aumenta con el número de neuronas, pero a partir de 15 neuronas no se aprecian cambios significativos. Se observó que cuando el número de neuronas era mayor que 15 el tiempo de entrenamiento de la red global se duplicaba, mientras que el error no disminuía apreciablemente. Así, este fue el número de neuronas seleccionadas en cada una de las 56 redes neuronales que se emplearon. Resumiendo, la arquitectura de cada una de las 56 SLFN's se compone de 13 entradas (dimensión del vector de entrada VC), una capa oculta con 15 nodos y un nodo de salida.

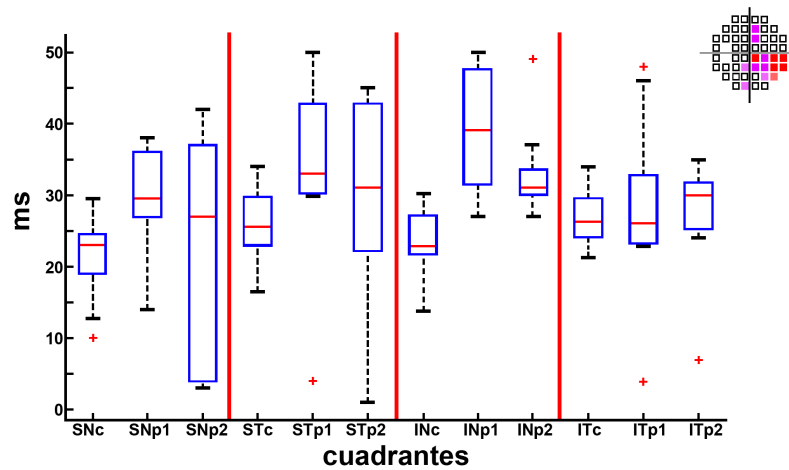


Figura 6.8: Comparación de la característica morfológica c_{12} entre un paciente con defecto unilateral en el cuadrante IN del ojo izquierdo y la de los sujetos de control.

6.3. Resultados

6.3.1. Análisis por Cuadrantes

Con objeto de obtener gráficas sencillas, se realizó un primer análisis que comparaba los valores de cada parámetro c_i promediados por cuadrantes en un ojo glaucomatoso, con los mismos parámetros c_i resultantes de promediar los respectivos cuadrantes de los 50 sujetos de control (figura 6.8). El paciente afectado presentaba un defecto unilateral en el cuadrante inferior nasal (IN) del ojo izquierdo, con un número suficiente de sectores como para reflejar un comportamiento anómalo si se hace un promedio de registros por cuadrantes. Además, para comprobar la reproducibilidad de la técnica, dentro de la aleatoriedad de la forma de onda implícita en sectores glaucomatosos, se tomaron dos registros del paciente glaucomatoso en fechas diferentes, pero suficientemente próximas para así no permitir que la enfermedad evolucionara significativamente. Luego se estudió la variación de los parámetros morfológicos que forman el VC del paciente glaucomatoso y se compararon con los registros de control (promedio de los 50 sujetos sanos).

A modo de ejemplo, en la figura 6.8 se muestran los resultados al estudiar el parámetro c_{12} (latencia de la onda P2). La nomenclatura utilizada para los cuadrantes de la retina en la figura 6.8 es la siguiente: SNc (superior nasal), STc (superior temporal), INc (inferior nasal) e ITc (inferior temporal) para los cuadrantes del promedio de los 50 sujetos de control, mientras que para los cuadrantes del paciente afectado cambian los sufijos por XXp1 y XXp2, indicando con ello dos registros del mismo paciente en fechas diferentes. Se puede apreciar que los dos registros del paciente muestran en la característica c_{12} una latencia de la onda P2 superior a la de los sujetos de control. Esta característica muestra una discriminación significativa entre los cuadrantes de los sujetos de control y los del paciente glaucomatoso.

En la tabla 6.1 se muestra la comparativa de cada una de las características transicionales (c_7 a c_{13}) resultantes del promedio de los 50 ojos de control, así como del promedio de características de los 50 ojos sanos de cada uno de los pacientes con defecto unilateral

(Ojo Sano), y de los 50 restantes ojos glaucomatosos de cada uno de estos pacientes (Ojo Afectado). Los resultados se han particularizado para cada uno de los cuadrantes de la retina. Se puede apreciar que varias de las características muestran un comportamiento anómalo y simultáneo sobre el ojo afectado, y que no se ve reflejado en el ojo sano de los pacientes con glaucoma unilateral.

Tabla 6.1: Medida de las características c_7 a c_{13} del vector VC, agrupando los sectores bajo estudio en cuadrantes.

Sujetos	$c_7(\text{mV/ms})$	$c_8(\text{nV/ms})$	$c_9(\text{ms})$	$c_{10}(\text{ms})$	$c_{11}(\text{ms})$	$c_{12}(\text{ms})$	$c_{13}(\text{nV})$
Cuadrante	media \pm DE	media \pm DE	media \pm DE	media \pm DE	media \pm DE	media \pm DE	media \pm DE
Control							
SN	2.67 \pm 1.80	1.23 \pm 0.79	13.88 \pm 4.10	9.12 \pm 2.90	8.87 \pm 2.57	9.52 \pm 3.16	6.10 \pm 3.55
ST	2.29 \pm 2.02	0.63 \pm 0.38	12.76 \pm 4.45	8.46 \pm 3.34	7.43 \pm 2.6	9.22 \pm 3.52	7.71 \pm 3.03
IN	2.57 \pm 1.53	0.93 \pm 4.69	12.91 \pm 4.08	8.29 \pm 2.75	8.50 \pm 2.60	9.44 \pm 3.08	7.44 \pm 2.73
IT	2.76 \pm 1.83	0.85 \pm 0.44	12.49 \pm 4.21	8.39 \pm 3.14	6.77 \pm 2.40	9.75 \pm 3.76	7.76 \pm 3.35
Ojo sano							
SN	2.38 \pm 1.67	5.58 \pm 4.10	13.04 \pm 3.89	7.79 \pm 2.53	9.45 \pm 2.96	9.45 \pm 4.74	7.90 \pm 3.39
ST	2.58 \pm 2.38	2.13 \pm 1.36	10.98 \pm 4.60	6.32 \pm 3.63	7.61 \pm 2.98	11.31 \pm 3.07	5.81 \pm 2.75
IN	2.75 \pm 1.80	4.52 \pm 2.86	11.72 \pm 3.78	6.69 \pm 2.37	8.48 \pm 2.74	12.14 \pm 3.91	7.78 \pm 3.37
IT	3.11 \pm 2.16	3.61 \pm 2.10	13.25 \pm 5.01	8.68 \pm 3.87	7.38 \pm 2.55	10.75 \pm 4.45	6.09 \pm 2.48
Ojo afectado							
SN	1.16 \pm 0.87	0.19 \pm 0.23	15.36 \pm 5.12	9.71 \pm 3.98	12.82 \pm 6.47	4.65 \pm 10.91	13.82 \pm 4.40
ST	0.92 \pm 0.93	0.22 \pm 0.23	16.38 \pm 5.46	11.08 \pm 3.85	10.66 \pm 5.85	9.55 \pm 8.60	10.65 \pm 4.15
IN	1.63 \pm 0.99	0.30 \pm 0.24	14.23 \pm 4.81	9.63 \pm 3.73	7.54 \pm 2.31	17.38 \pm 6.85	9.33 \pm 3.76
IT	4.04 \pm 2.95	0.90 \pm 1.02	7.62 \pm 2.48	4.57 \pm 1.5	6.09 \pm 1.94	5.53 \pm 3.87	13.43 \pm 5.03

6.3.2. Análisis por Sectores y Clasificación Mediante Redes Neuronales

La clasificación fue realizada en un ordenador personal (Intel 2 Core 6600, 2.40 GHz, 3.5 GB RAM, FSB 400 MHz, Bus Speed 1600 MHz, Cache L1 32 KB, Cache L2 32 KB), con sistema operativo Windows XP SP3 y Matlab r2008a como herramienta de desarrollo.

En la tabla 6.2 se muestran los resultados de la precisión y tiempo de procesado que caracterizan el clasificador empleado, calculando la media de las medidas obtenidas con las 56 RN's. El tiempo invertido en el entrenamiento se calculó usando todos los registros del conjunto de entrenamiento, compuesto por 168 registros sanos y 168 glaucomatosos. Una vez entrenada la red, el tiempo de test se obtuvo clasificando 56 registros de cada ojo, derecho e izquierdo, para comprobar el tiempo de valoración completo de ambos ojos. La precisión obtenida en el entrenamiento de la red se calculó usando todo el conjunto de entrenamiento (168 registros sanos y 168 glaucomatosos), mientras que para la precisión obtenida en la fase de test se utilizó todo el conjunto de test (320 registros sanos y 320 glaucomatosos).

El resultado clínico que se obtuvo al clasificar todo el conjunto de registros de test (320

Tabla 6.2: Resultados en la caracterización de la SLFN usando el algoritmo ELM.

	Tiempo (entrenamiento)	Tiempo (test)	Precisión (entrenamiento)	Precisión (test)	Neuronas (n°)
ELM (56 RN's)	0.837 ms	0.010 ms	0.982	0.807	15

sanos y 320 glaucomatosos) con el método propuesto se muestra en la tabla 6.3. En esta tabla se comparan los resultados obtenidos mediante dos métodos: el propuesto en este capítulo y la campimetría de Humphrey (HVF) considerada como el método *gold-standard* en el entorno clínico. El valor $p < 0,0001$ obtenido al usar el test de Fisher es altamente significativo.

Tabla 6.3: Resultados de la clasificación con el método propuesto (AMA: Análisis Morfológico Avanzado) frente a la HVF ($p < 0,0001$). VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, CP+: Cociente de Probabilidad Positivo, CP-: Cociente de Probabilidad Negativo.

	HVF glaucomatosos	HVF sanos	
AMA glaucomatosos	273 sectores	61 sectores	VPP = 0.817 CP+ = 4.475
AMA sanos	47 sectores	259 sectores	VPN = 0.846 CP- = 0.181
Sensibilidad = 0.853		Especificidad = 0.809	

6.4. Discusión

La detección precoz de los defectos glaucomatosos posibilita un tratamiento médico más efectivo de los pacientes. Los métodos actuales basados en mfERG miden principalmente amplitudes y latencias en los registros y esto no resulta suficiente para obtener diagnósticos fiables. En este capítulo se ha presentado un método basado en la realización de un completo estudio morfológico de las señales mfERG y su clasificación mediante una red neuronal. Además, la utilización de un algoritmo rápido de entrenamiento (ELM), podría posibilitar la implementación en tiempo real del método propuesto.

En la sección 6.3.1 se ha realizado un análisis conjunto por cuadrantes, dada la uniformidad de la respuesta de sectores sanos que integran un mismo cuadrante. En este caso, las medidas obtenidas de todos los sectores de un mismo cuadrante correspondiente a todos los sujetos de control fueron promediadas. Así, obtenemos gráficas más sencillas que comparan los valores promedio de cada parámetro en los diversos cuadrantes, entre pacientes y sujetos de control. No obstante, si deseamos obtener mayor resolución espacial

en la detección de anomalías glaucomatosas, a nivel sectorial, deberíamos hacer una comparativa de las características morfológicas de cada sector a analizar, como queda reflejado en el apartado 6.3.2.

El trabajo descrito en este capítulo demuestra que la posición ocupada por cada uno de los sectores en la retina es un factor fundamental que siempre debería ser tenido en cuenta. Tal y como se observa en las figuras 6.4 y 6.6, las características morfológicas de los sectores con diferentes localizaciones en la retina no presentan valores comparables en sus parámetros c_i . Del mismo modo, como puede ser observado en los datos del paciente 2 en la figura 6.6, los sectores que se encuentran a una distancia similar del nervio óptico (48, 49 y 50) no muestran un elevado grado de variabilidad morfológica, indicando con esto que existe una similitud entre sus morfologías. Por otra parte, diferencias grandes en los valores c_i en sectores próximos entre sí es indicativo de síntomas de sectores enfermos y sectores *borderline* (sectores en el umbral o frontera entre sano y enfermo), como se observa en la figura 6.5.

Cuando se trató de identificar el número óptimo de neuronas (figura 6.7) a utilizar en la arquitectura de la SLFN, el principal factor tenido en cuenta fue la precisión del clasificador (0.982 en entrenamiento y 0.807 en test), ya que el estudio fue llevado a cabo en un PC y las restricciones de carga computacional no se consideraron. En la valoración de ambos ojos de un paciente con el algoritmo ELM, el estudio demuestra que estableciendo una precisión mejor del uno por ciento del valor estable se obtienen tiempos de entrenamiento y test por debajo de un segundo (0.837 ms para entrenamiento, 0.010 ms para test).

En base a los resultados conseguidos con el clasificador (tabla 6.2), el método propuesto puede ser aplicado en un entorno clínico que requiera una valoración en tiempo real. Además, la velocidad del clasificador hace posible el entrenamiento de 56 redes neuronales asociadas a los respectivos sectores retinianos, justo antes de la realización de la prueba sobre el paciente, en caso de que así se deseara y se dispusiera de un conjunto de entrenamiento (controles) similar al paciente bajo análisis (misma etnia, edad similar, etc). El tiempo necesario para obtener todos los parámetros morfológicos (c_i) de un paciente a partir de sus registros fue de 4 ms y no se ha tomado en consideración, ya que sería común a cualquier herramienta de clasificación utilizada.

La tabla 6.3 muestra los resultados clínicos obtenidos en este estudio. La elevada sensibilidad (0.853) proporciona una detección fiable de los sectores glaucomatosos, mientras que la especificidad lograda (0.809) refleja una detección precisa de los sectores sanos. El número de falsos positivos detectados (61) sugiere que el método propuesto podría detectar defectos glaucomatosos que la prueba HVF pasa por alto, esto es, sectores con una pérdida inferior a 10 dB pero que comienzan a estar afectados. El valor VPP obtenido (0.817) indica que si el método propuesto detecta defectos glaucomatosos, es muy probable que el sujeto presente la enfermedad. A su vez, el valor de VPN (0.846) hace robusto a este método de valoración en aquellos casos en que el paciente no esté afectado por la enfermedad. La discriminación entre los dos grupos, sanos y glaucomatosos, es significativa, como indica el valor p (<0.0001) obtenido al realizar el test de Fisher con los resultados de la tabla 6.3.

El análisis realizado arroja resultados alentadores, aunque debe llevarse a cabo un estudio longitudinal sobre los sujetos que han intervenido para la base de datos para

verificar la reproducibilidad de este método, así como para descartar o no los casos de falsos positivos y negativos. En una investigación futura se ampliará la base de datos, para incluir grupos de pacientes en diferentes estadios del comienzo de la enfermedad. Este trabajo también ha demostrado la eficiencia computacional del clasificador SLFN entrenado con el algoritmo ELM, haciéndolo apropiado en un entorno clínico en tiempo real por su rápida respuesta y precisión.

Capítulo 7

Análisis mediante DWT de Registros mfERG

Índice

7.1. Introducción	113
7.2. Métodos	113
7.2.1. Base de Datos de Registros	113
7.2.2. Descomposición de Registros mediante la Transformada Wavelet Discreta	114
7.3. Resultados	114
7.4. Discusión	118

7.1. Introducción

El análisis clínico actual de los registros mfERG se basa en la morfología básica de las señales, midiendo amplitudes y latencias [29–32, 35, 143]. Sin embargo, este análisis no resulta suficientemente sensible para detectar pequeños cambios en las señales multifocales. Por ello, se deben explorar otros métodos de análisis más sofisticados que mejoren la sensibilidad de esta técnica diagnóstica, como la transformada wavelet discreta propuesta en este capítulo.

En este caso se presenta un método alternativo a otros también aportados y discutidos en esta tesis para la detección del glaucoma ocular, y está basado en el procesado digital de señales mediante Wavelets, hasta ahora no usado en este campo de aplicación. Mediante el análisis con la transformada wavelet discreta (DWT) de los registros multifocales provenientes de sujetos con glaucoma en un estadio avanzado, se obtuvieron dos marcadores de glaucoma con elevada sensibilidad. Estos marcadores se obtienen al reconstruir las señales correspondientes al detalle D_4 y la aproximación A_2 de la DWT.

7.2. Métodos

7.2.1. Base de Datos de Registros

Un total de 50 pacientes con diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto (OAG) en estadio avanzado, así como un número idéntico de sujetos sanos de control, formaron la base de datos de registros mfERG (diferentes a los pacientes y controles incluidos en el estudio del capítulo anterior). Todos los parámetros de estimulación, adquisición de señales y preparación de los sujetos son los mismos descritos en el capítulo 5. Se estableció el sector, formado por varios hexágonos, como la unidad básica de la base de datos (ver figura 5.4 del capítulo 5).

En este estudio se analizaron dos conjuntos de 2800 sectores (50 ojos x 56 sectores) cada uno. Un conjunto pertenecía a 50 pacientes afectados por glaucoma y el otro al mismo número de sujetos sanos. Para analizar las diferencias obtenidas con los marcadores wavelet, los dos conjuntos de sectores anteriores se agruparon en tres nuevos conjuntos: 1) todos los sectores (2800) de los sujetos sanos, 2) 1795 sectores con pérdidas iguales o inferiores a 5 dB en la campimetría de Humphrey (sectores sanos de los pacientes glaucomatosos) y 3) 1005 sectores con pérdidas superiores a 5 dB (sectores glaucomatosos leves y graves).

Finalmente, con objeto de hacer un estudio comparativo entre la técnica propuesta en este capítulo y el análisis del campo visual de Humphrey, se utilizaron dos nuevos pacientes afectados por glaucoma en diferentes estadios.

7.2.2. Descomposición de Registros mediante la Transformada Wavelet Discreta

La Transformada Wavelet Discreta (DWT) analiza la señal en diferentes frecuencias con distintas resoluciones, usando regiones de enventanado con distintos tamaños y obteniendo como resultado una función bidimensional tiempo-frecuencia. Para más detalles, consúltense las secciones del capítulo 4 donde se profundiza en el estudio de la transformada wavelet, especialmente el apartado 4.3 dedicado a la DWT.

En muchas aplicaciones resulta útil utilizar una wavelet madre cuya morfología se asemeje lo máximo posible a la señal que va a analizarse. No obstante, la similitud entre la señal y la función wavelet no siempre resulta adecuada para el procesado de señales basado en la transformada wavelet, como podrían ser casos en los que se deseara encontrar patrones muy sutiles, como transitorios de muy baja amplitud, escondidos bajo una señal de gran amplitud. Tras probar con un gran número de wavelets madre, se determinó que la Bior3.1 (figura 4.13) era la que mejor resaltaba los marcadores encontrados y que permiten diferenciar las señales mfERG sanas de las procedentes de pacientes afectados por glaucoma.

En la práctica, en lugar de trabajar directamente con los coeficientes resultantes de la transformación wavelet, se obtuvieron dos conjuntos de señales a partir de la transformación inversa wavelet de dichos coeficientes, como se ilustra en la figura 7.1. Un conjunto de estas señales, A_1 a A_n , representa las aproximaciones sucesivas de la señal $f(n)$, cada una con menos detalles que la anterior o con contenido frecuencial cada vez menor. El otro conjunto, D_1 a D_n , representa los detalles sucesivos de la señal $f(n)$, también con contenido frecuencial decreciente.

Se aplicaron hasta cuatro niveles de descomposición wavelet para analizar las señales procedentes de cada uno de los sectores y para dos ventanas de tiempo diferentes: una de 10 a 190 ms y otra de 60 a 90 ms. La primera ventana contiene la respuesta global al estímulo multifocal utilizado aquí (estimulación multifocal de doble flash global), mientras que la segunda contiene la información más importante de la componente inducida generada por este tipo de estímulo.

7.3. Resultados

El panel superior de la figura 7.2 muestra la forma de onda típica de un detalle D_4 , correspondiente a una descomposición-reconstrucción wavelet del registro perteneciente a un sector de un individuo sano. El tramo de señal procesado con la DWT se encuentra entre 10 y 190 ms. En el panel inferior de la misma figura aparece una representación similar para el caso de un sector glaucomatoso que ocupa una posición topográfica idéntica al anterior. Al comparar ambas señales, una de las características que resulta más obvia es que la señal correspondiente al individuo sano exhibe su mayor flanco negativo en un punto en torno a 70 ms (70 ± 0.5 ms), mientras que en la señal procedente del sector afectado por glaucoma este flanco aparece alrededor de los 44 ms (44 ± 1 ms). Esta tendencia fue observada al analizar todas las señales de la base de registros. Se utilizó una ventana de tiempo entre 25 y 90 ms para buscar este marcador, es decir, para localizar el mayor flanco negativo.

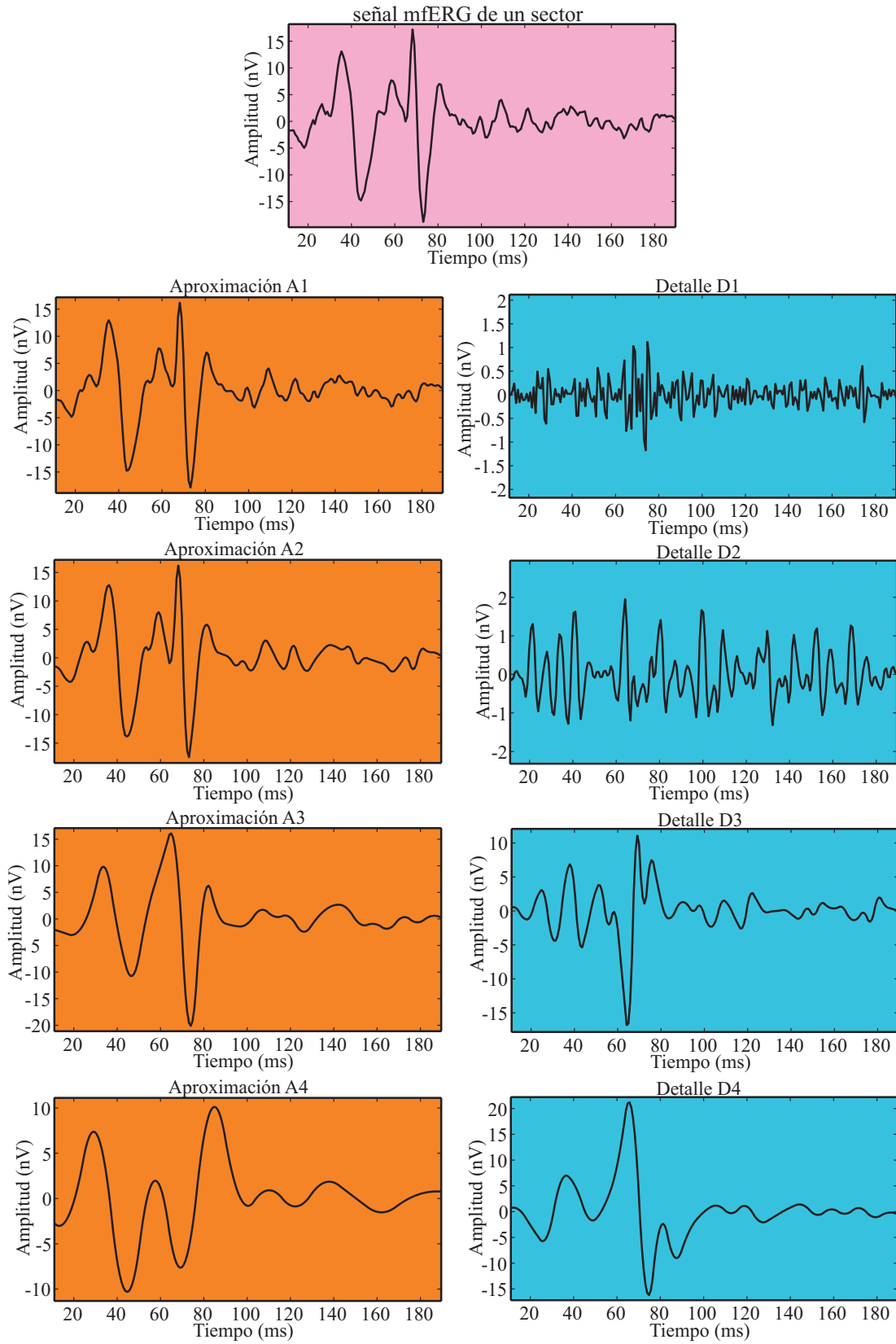


Figura 7.1: Dos grupos de señales función del tiempo resultantes de la descomposición-reconstrucción wavelet del registro mfERG correspondiente a un sector. A_1 a A_4 son las aproximaciones de la señal mfERG, cada vez con menores irregularidades (menores frecuencias). D_1 a D_4 representan los detalles de la señal, también con frecuencia decreciente.

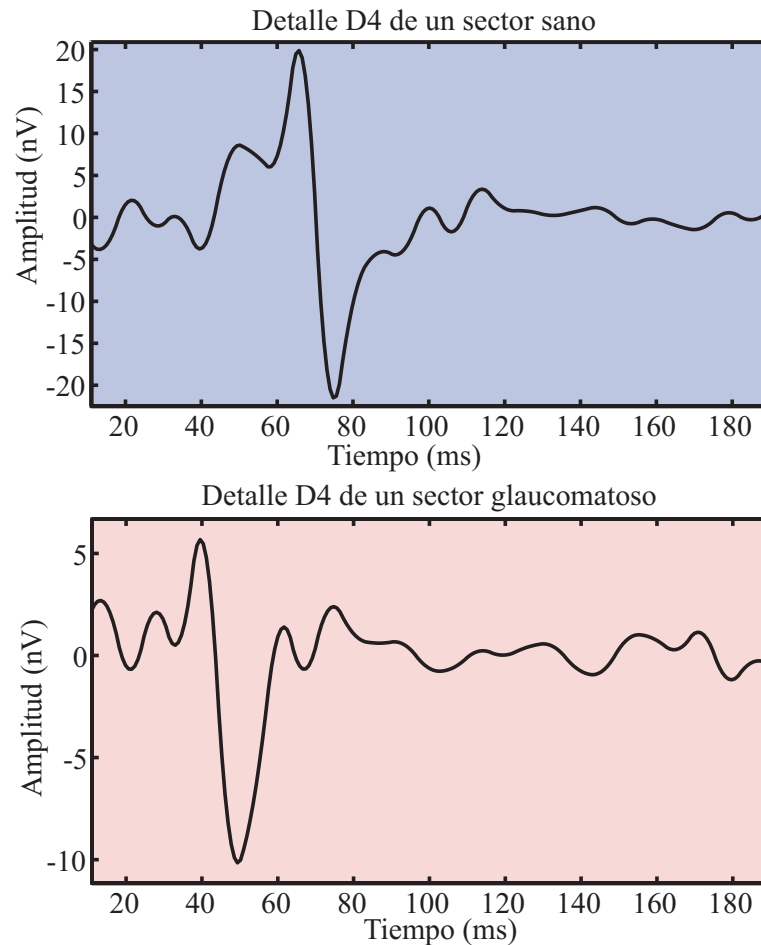


Figura 7.2: Formas de onda típicas de los detalles D_4 para una descomposición-reconstrucción wavelet entre 10 y 190 ms en un sector normal (arriba) y uno glaucomatoso (abajo).

Cuando este flanco se encontraba en la primera mitad de la ventana la señal se clasificó como glaucomatosa, mientras que si caía en la segunda mitad fue clasificada como sana.

Otro marcador que también se observó, y más evidente que el anterior sobre los registros originales sin procesar, es el que aparece en la figura 7.3. En el panel superior de esta figura se muestra una señal típica asociada a la aproximación A_2 de un registro perteneciente a un sujeto sano. En este caso, la descomposición-reconstrucción se realizó entre 60 y 90 ms. En el panel inferior de esta figura aparece una representación similar para el caso de un sector glaucomatoso que ocupa la misma posición al anterior. En este caso, resulta evidente un valle en torno a 72.5 ms (72.5 ± 2 ms) para el registro sano, mientras que para el glaucomatoso se retrasa un poco más (74.76–80 ms). Debido a que podrían aparecer más valles en esta ventana de tiempo, la búsqueda de este marcador se limita entre 62.5 y 87 ms. Cuando el valle aparece en la primera mitad de esta ventana, la señal se clasifica como sana, y como glaucomatosa si se encuentra en la segunda mitad.

En la tabla 7.1 se muestran los resultados del porcentaje de sectores donde los marcadores se activaron (indicando glaucoma), usando ambos marcadores por separado y combinados en lógica ‘OR’. Se analizaron un total de 2800 sectores (50 ojos) procedentes

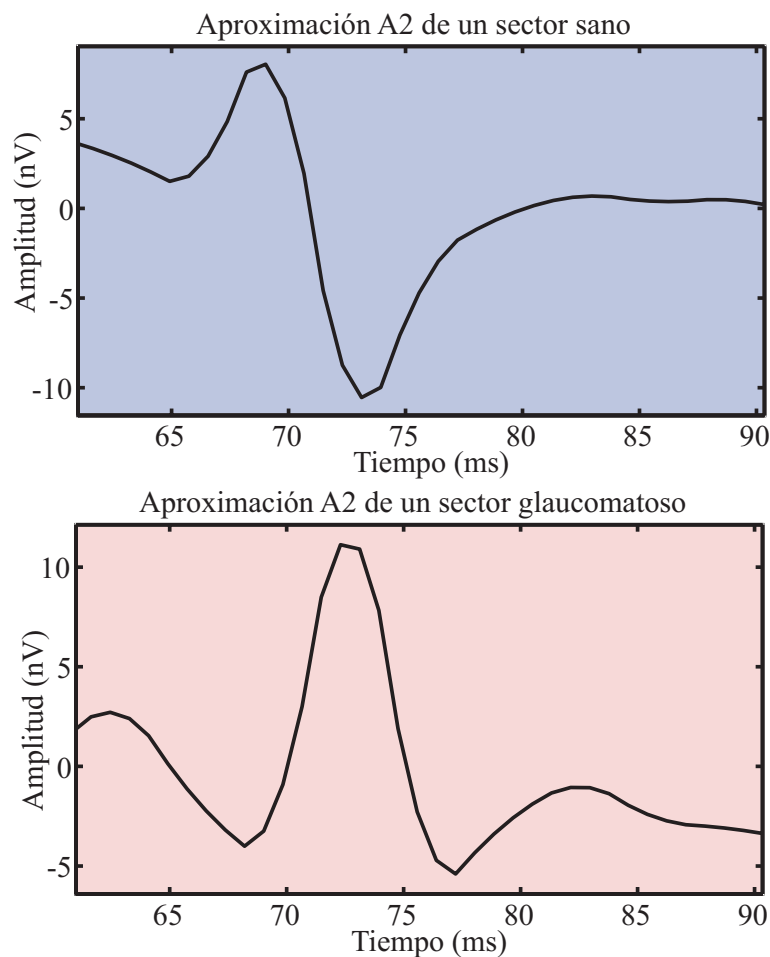


Figura 7.3: Formas de onda típicas de las aproximaciones A_2 para una descomposición-reconstrucción wavelet entre 60 y 90 ms en un sector normal (arriba) y uno glaucomatoso (abajo).

de 50 sujetos sanos de control y otro conjunto de 2800 sectores extraídos de 50 ojos glaucomatosos. Claramente, se deduce que si los marcadores se combinan en forma ‘OR’ se incrementa la habilidad de detectar sectores glaucomatosos, particularmente aquellos que sufren más pérdida de sensibilidad. La desventaja de realizar este tipo de combinación lógica con los marcadores es el aumento de falsos glaucomatosos que se obtienen (15,8%). La tabla 7.2 compara los resultados del método aquí propuesto con la técnica HVF y muestra los valores de sensibilidad y especificidad conseguidos.

Por último, en un intento de hacer una comparativa entre la técnica propuesta y la campimetría de Humphrey (téngase en cuenta que no existe una correspondencia formal entre ambas), se realizó un estudio para dos retinas completas de dos nuevos pacientes afectados por glaucoma en estadios diferentes. La figura 7.4 compara los resultados obtenidos con la prueba de campo visual HVF frente a la técnica mfERG, haciendo uso de los dos marcadores, A_2 y D_4 . El panel superior corresponde al ojo derecho de uno de los pacientes y el panel inferior al ojo izquierdo del otro paciente. En el lado izquierdo aparece la campimetría HVF con una cifra sobre cada sector, que indica la pérdida de sensibilidad en decibelios. El lado derecho muestra el resultado de procesar con nuestro método la mfERG correspondiente a cada ojo. En este último resultado aparecen dos cifras de

Tabla 7.1: Resultados obtenidos al usar los marcadores DWT separadamente y ‘OR-combinados’.

	D ₄ (%)	A ₂ (%)	(A ₂) OR (D ₄)(%)
Sanos (controles)	12.6	8.5	15.8
Pérdida ≤ 5dB	56.5	65.2	72.2
Pérdida ≥ 5dB	69.2	71.5	84.5

Tabla 7.2: Tabla de contingencia del método DWT propuesto frente a HVF ($p < 0,0001$).

	HVF glaucomatosos (1005)	HVF sanos (4595)	
(A2)OR(D4) glaucomatosos	849	1738	VPP = 0.328 CP+ = 2.233
(A2)OR(D4) sanos	156	2857	VPN = 0.948 CP- = 0.25
	Sensibilidad = 0.845	Especificidad = 0.622	

latencia en milisegundos sobre cada hexágono: la superior corresponde al marcador A₂ y la inferior al D₄. El color con el que se codifica cada hexágono indica el número de marcadores que se activan: verde si no se activa ninguno (sano), magenta si sólo se activa uno de ellos (glaucomatoso leve) y rojo si ambos marcadores se activan (glaucomatoso severo). La agrupación de los hexágonos en sectores que aparece en esta figura es la misma que ya se comentó para la figura 5.4, para el caso del ojo derecho, mientras que para el ojo izquierdo la distribución de sectores se obtiene por reflexión horizontal del derecho.

7.4. Discusión

La aplicación de la transformada wavelet discreta al análisis del electroretinograma multifocal, tiene la habilidad de detectar de forma objetiva cambios en los pacientes con glaucoma. Resulta interesante señalar, que no existe ninguna dependencia entre los valores de parámetros de los marcadores identificados aquí y la posición topográfica que cada segmento ocupa en la retina. No obstante, la morfología de las señales registradas en cada hexágono varía de acuerdo a la posición que este último ocupa en la retina.

Los resultados mostrados en la figura 7.4 sugieren que la técnica aquí propuesta ofrece un análisis con elevada sensibilidad. El test de la campimetría visual de Humphrey muestra una gran pérdida de sensibilidad en el hemicampo superior, para el ojo derecho de un paciente (panel superior), mientras que con nuestra técnica el defecto se extiende a gran parte del hemicampo inferior, especialmente al cuadrante inferior nasal. En el caso del ojo izquierdo del segundo paciente (panel inferior de la figura 7.4), nuestra técnica muestra

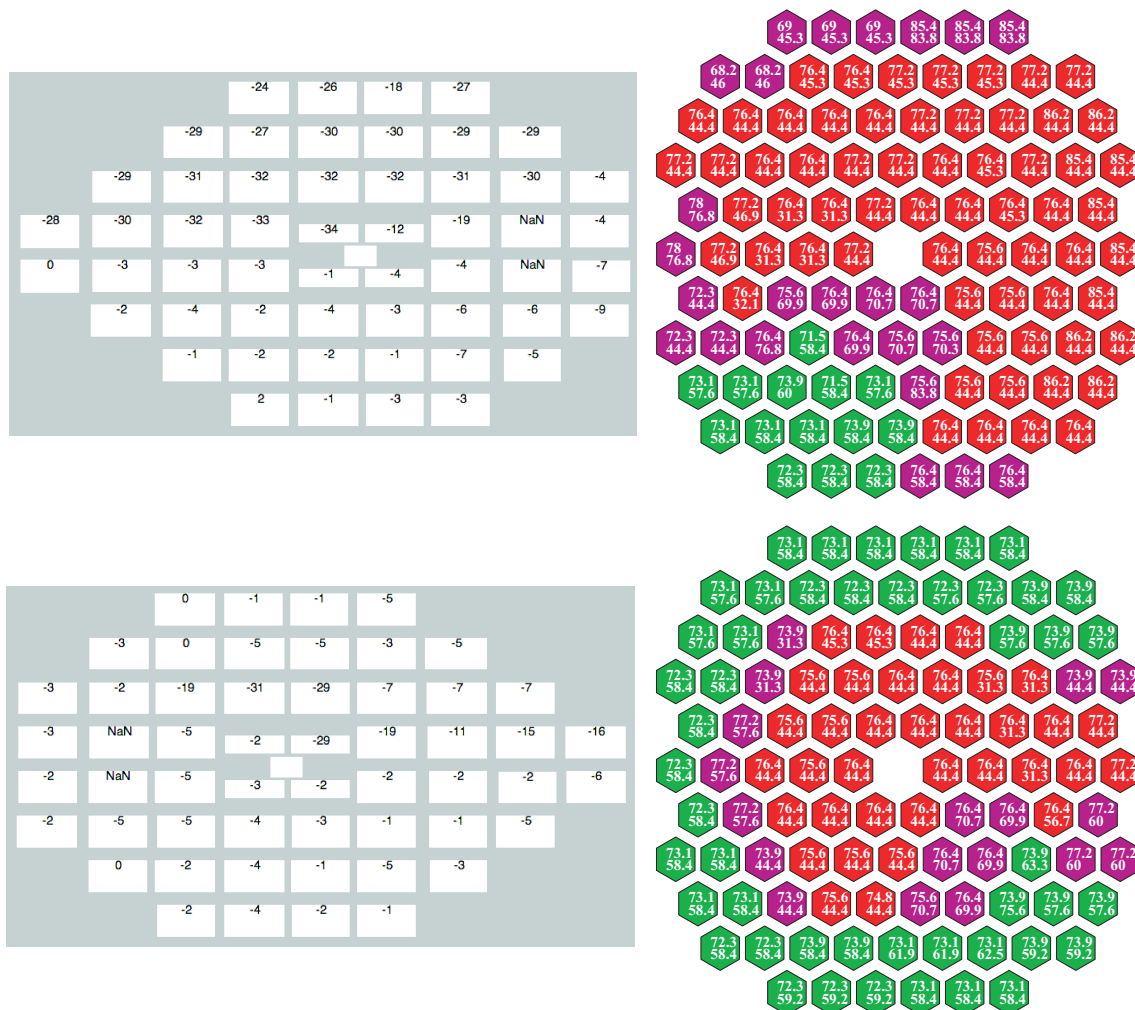


Figura 7.4: Comparación entre el campo visual de Humphrey y el resultado de aplicar los marcadores A_2 y D_4 al mfERG. Las gráficas del panel superior corresponden al ojo derecho de un paciente y las del panel inferior al ojo izquierdo del otro paciente.

una zona afectada mucho más extensa que en el HVF. La notable diferencia entre ambas técnicas sugiere que, o bien la nuestra detecta un gran número de falsos positivos, o que está indicando una sensible anticipación de los cambios futuros, no basada en la propia percepción visual del paciente, sino en algún tipo de variación electrofisiológica causada en la retina y que podría aparecer mucho más precozmente que los cambios en la percepción visual. Para decidir lo uno o lo otro, se está llevando a cabo un estudio longitudinal más amplio de estos pacientes.

Capítulo 8

Extracción de Marcadores de Glaucoma en los Registros mfERG mediante Paquetes Wavelet

Índice

8.1. Introducción	123
8.2. Métodos	123
8.2.1. Base de Datos de Registros	123
8.2.2. Análisis de los Registros mediante Paquetes Wavelet	124
8.3. Resultados	125
8.4. Discusión	129

8.1. Introducción

En este capítulo se presenta otro método alternativo a los ya existentes, y a los dos métodos previamente aportados en esta tesis, para la detección del glaucoma. En este caso, se estudia la aplicación de la transformación con paquetes wavelet al análisis de los registros mfERG, hasta ahora no usado en este campo. El trabajo presentado en este capítulo representa una continuación de la investigación realizada en el capítulo anterior y con la que está de algún modo relacionado. Sin embargo, los pacientes, métodos de análisis y resultados son totalmente diferentes. Este trabajo comparte con el anterior sólo el mismo sistema para la captura de registros y el mismo protocolo en la preparación de pacientes. Ambos estudios persiguen el mismo propósito (la detección de glaucoma), pero hacen uso de herramientas de análisis que son diferentes: Transformada Wavelet Discreta (DWT) en el capítulo anterior, frente a la Transformada Discreta de Paquetes Wavelet (DWPT) en el presente capítulo.

DWPT es una extensión de DWT al árbol binario completo [144], por lo que son herramientas diferentes. En la transformada discreta de paquetes wavelet, tanto los coeficientes wavelet como los de escalado están sujetos al filtrado paso bajo y paso alto, respectivamente, cuando se calculan los coeficientes wavelet y de escalado del siguiente nivel de descomposición. La diferencia entre DWT y DWPT es que esta última permite a las funciones detalle ser posteriormente divididas en dos o más subbandas [145], lo que ofrece un análisis más rico de las señales (discontinuidades en derivadas de orden más alto, autosimilitudes, etc) [146]. En otras palabras, gracias a la utilización de DWPT podemos tener una mayor resolución de análisis en altas frecuencias, que se perdería escala a escala en el caso de utilizar DWT.

Los marcadores que se obtienen en ambos capítulos son claramente diferentes. En el capítulo anterior se obtuvo un marcador basado en la latencia de un valle y otro basado en la latencia de un flanco. En el estudio que se expone en este capítulo se obtiene un marcador basado en la pendiente de la línea base de ciertos potenciales oscilatorios.

Mediante la reconstrucción del tercer paquete wavelet contenido en el cuarto nivel de descomposición (ADAA4) de los registros mfERG, se obtiene una señal en la que es posible extraer un marcador en el intervalo de 60–80 ms. Este marcador comprende una serie de potenciales oscilatorios con una línea basal de pendiente negativa en el caso de registros glaucomatosos, y de pendiente positiva para el caso de registros sanos. De este modo, encontramos una forma fiable de diferenciar señales mfERG normales y glaucomatosas.

8.2. Métodos

8.2.1. Base de Datos de Registros

En este estudio se analizan los registros multifocales de 25 pacientes diagnosticados con glaucoma de ángulo abierto y 25 sujetos de control. Las señales mfERG procedentes de los pacientes glaucomatosos se seleccionaron en base a su correspondencia espacial con los sectores anormales obtenidos en la prueba con la campimetría visual de Humphrey (HVF). Así, los sectores glaucomatosos seleccionados fueron aquellos cuya pérdida de

sensibilidad en el HVF era superior a 10 dB, al menos en dos tests repetidos. Todos los parámetros de estimulación, adquisición de señales y preparación de los sujetos son los mismos ya descritos en el capítulo 5.

Se estableció el sector, formado por varios hexágonos, como la unidad básica de la base de datos (ver figura 5.4 del capítulo 5). En los pacientes glaucomatosos sólo se analizaron sus sectores glaucomatosos, siendo 723 el número total de sectores anormales. No se disponía del mismo número de registros (de pacientes diferentes) para cada sector, siendo los sectores 1 y 2 los que contaban con menos registros (3 cada uno) y el sector 20 el que disponía del mayor número de registros (24) ($SD = 5.33$). El número mínimo y máximo de sectores por paciente glaucomatoso fue de 14 y 37, respectivamente ($SD=7.6$). La base de datos de registros normales estaba compuesta de 1400 sectores (25 controles, un ojo por control, 56 sectores por ojo).

Finalmente, con objeto de hacer un estudio comparativo entre la técnica propuesta en este capítulo y el análisis del campo visual de Humphrey, se utilizó como grupo de validación a cinco pacientes glaucomatosos (un ojo por paciente, 280 sectores en total).

8.2.2. Análisis de los Registros mediante Paquetes Wavelet

Las señales mfERG, al igual que otras señales biomédicas, están sujetas a cambios en su contenido frecuencial en el tiempo. El análisis Wavelet ofrece una alternativa ventajosa frente a los métodos basados en la transformada de Fourier en aplicaciones médicas, debido a su eficiencia para analizar señales no estacionarias. En este capítulo se analizan los registros mediante paquetes wavelet [115–129]. Esta técnica ofrece un análisis más detallado que la DWT utilizada en el capítulo anterior. En el caso de la DWT, cada nivel de descomposición sólo divide el bloque de aproximación del nivel precedente (A_n) en sucesivos bloques de aproximación (A_{n+1}) y detalles (D_{n+1}). En el análisis con paquetes wavelet se extiende más este proceso, descomponiendo también el bloque de detalles (D_n), para obtener un árbol completo de descomposición y ofrecer un análisis mucho más rico que la DWT.

La figura 8.1 muestra el árbol de descomposición empleado en el caso concreto que nos ocupa y utiliza la nomenclatura propia de Matlab [147]. En el eje horizontal se representa todo el rango de frecuencia, es decir, desde cero hasta la frecuencia de Nyquist (600 Hz en este estudio, por ser 1200 Hz la frecuencia de muestreo de los registros). La señal queda descompuesta en $2^j = 16$ bandas de frecuencia igualmente espaciadas, siendo j el nivel de descomposición (cuatro, en nuestro caso).

Los registros mfERG se analizaron mediante paquetes wavelet, aplicando hasta cuatro niveles de descomposición a cada uno de los diferentes sectores y usando una ventana de tiempo de 10–190 ms. En la figura 8.2 se muestra un ejemplo del resultado de aplicar este tipo de descomposición, seguida por las correspondientes reconstrucciones individuales de cada paquete, a un registro sano de control. En este estudio se probaron un amplio número de wavelets madre, resultando la Bior3.1 la apropiada para identificar un marcador en la señal reconstruida del paquete ADAA4, y que permite diferenciar registros normales de aquellos pertenecientes a sujetos afectados por glaucoma. Por tanto, se trata de la misma wavelet madre empleada en el estudio descrito en el capítulo anterior.

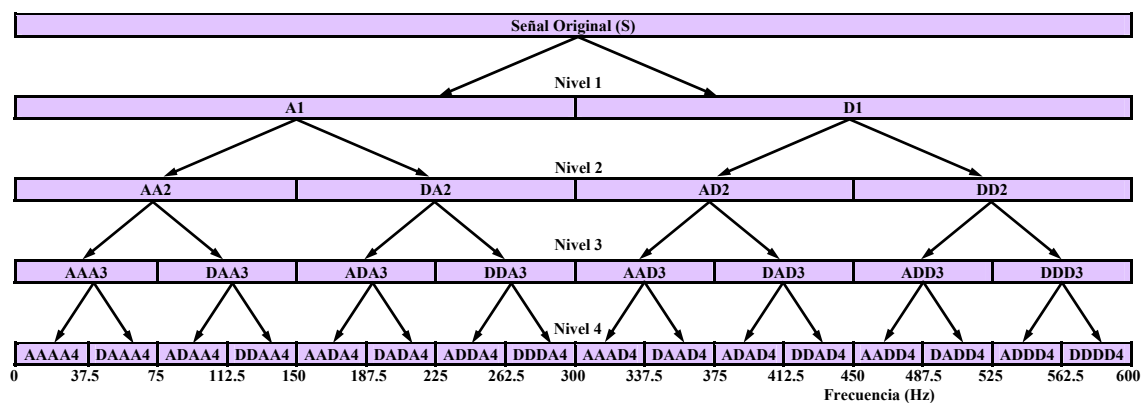


Figura 8.1: Árbol de descomposición en paquetes wavelet, utilizando cuatro niveles.

Tras la descomposición, se aplicó individualmente a todos los paquetes la transformación inversa con objeto de obtener un conjunto de señales en el dominio del tiempo. Al superponer varias de estas señales reconstruidas a partir de los paquetes wavelet de diferentes sectores, se observa un claro patrón repetitivo en la morfología de la reconstrucción del paquete ADAA4 (figura 8.3).

8.3. Resultados

El estudio del grupo de análisis reveló un claro patrón repetitivo en las señales reconstruidas a partir de los paquetes ADAA4 (el tercer paquete en el cuarto nivel de descomposición), correspondientes a cada sector y en la ventana de tiempo de 60–80 ms (ver figura 8.4). El margen de frecuencias seleccionadas por el paquete ADAA4 está comprendido entre 75–112,5 Hz. Este patrón está formado por una sección con forma de onda cuasisenoidal con 1,5 ciclos. En el caso de las señales obtenidas a partir de registros multifocales sanos (figura 8.4 superior), la sección de onda senoidal comienza con un valle, termina con un pico y aparece sobre una línea base ascendente ($0.553 \text{ nV/ms} \pm 0,33 \text{ SD}$). Por otro lado, las señales procedentes de registros glaucomatosos (figura 8.4 inferior) siguen una línea basal descendente ($-0,150 \text{ nV/ms} \pm 0,27 \text{ SD}$) y el tramo de onda senoidal aparece desfasado 180° respecto a los registros sanos.

La pendiente de la línea basal se estimó aproximando la señal en el intervalo de 60–80 ms mediante una línea recta, haciendo uso del método de mínimos cuadrados. Para ello, se consideraron todas las muestras dentro del mencionado intervalo de tiempo de la señal reconstruida a partir del paquete ADAA4. En la figura 8.5 aparece un diagrama de caja y bigotes (*boxplot*) de las pendientes calculadas para todos los registros mfERG de control y glaucomatosos que incluye la base de datos.

En la figura 8.6 aparece trazada la curva ROC (acrónimo de Receiver Operating Characteristic, o Característica Operativa del Receptor), utilizando el grupo de registros de análisis y modificando el umbral de la pendiente entre el valor mínimo encontrado (-1.130 nV/ms) y el máximo (1.545 nV/ms). Una curva ROC es una representación gráfica de la sensibilidad (ecuación 4.41) frente a ‘1– especificidad’ (ecuación 4.42) para un sistema clasificador binario (sano o glaucomatoso, en nuestro caso) según se varía el umbral

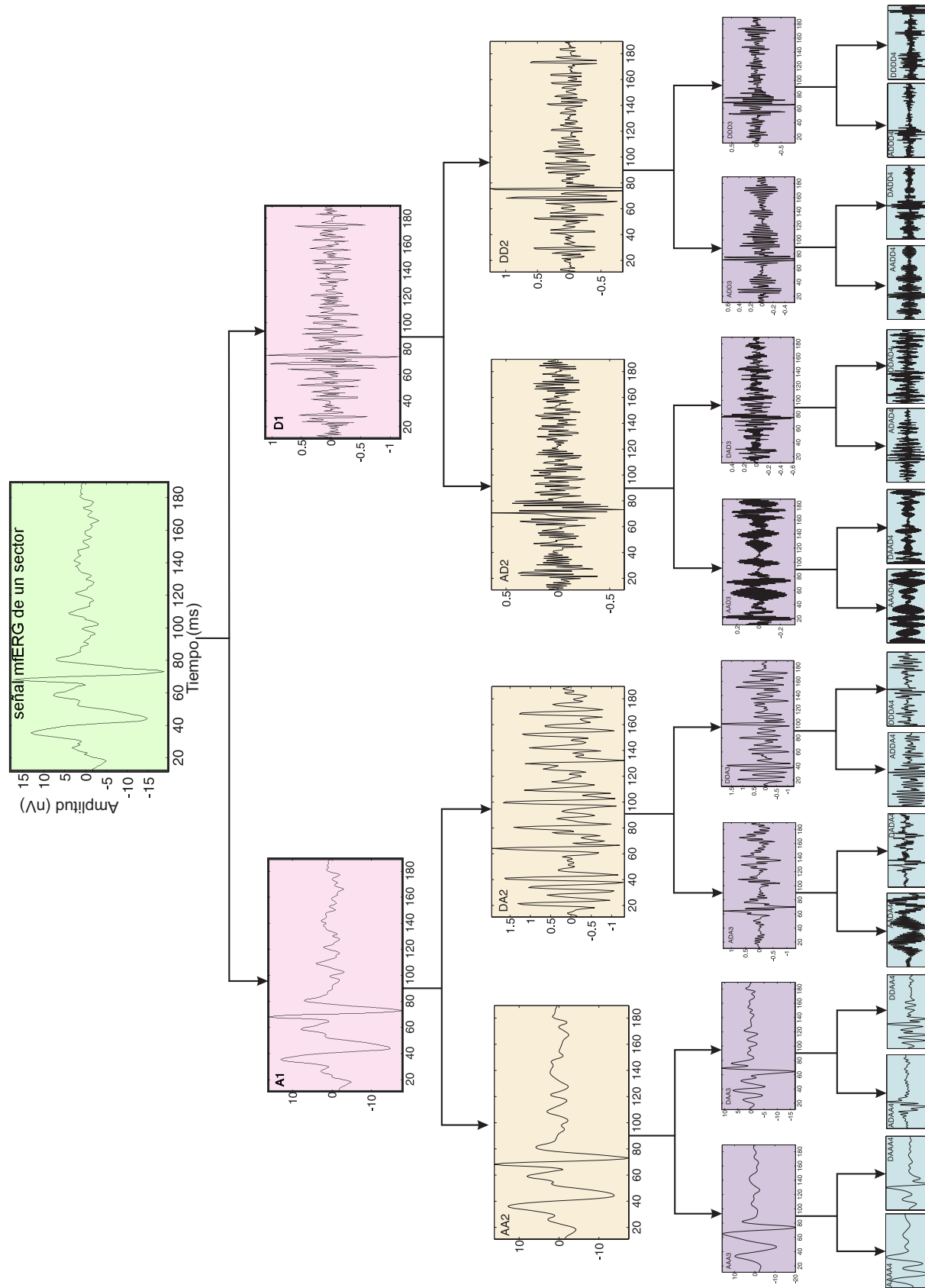


Figura 8.2: Descomposición de un registro mfERG de control mediante paquetes wavelet hasta cuatro niveles.

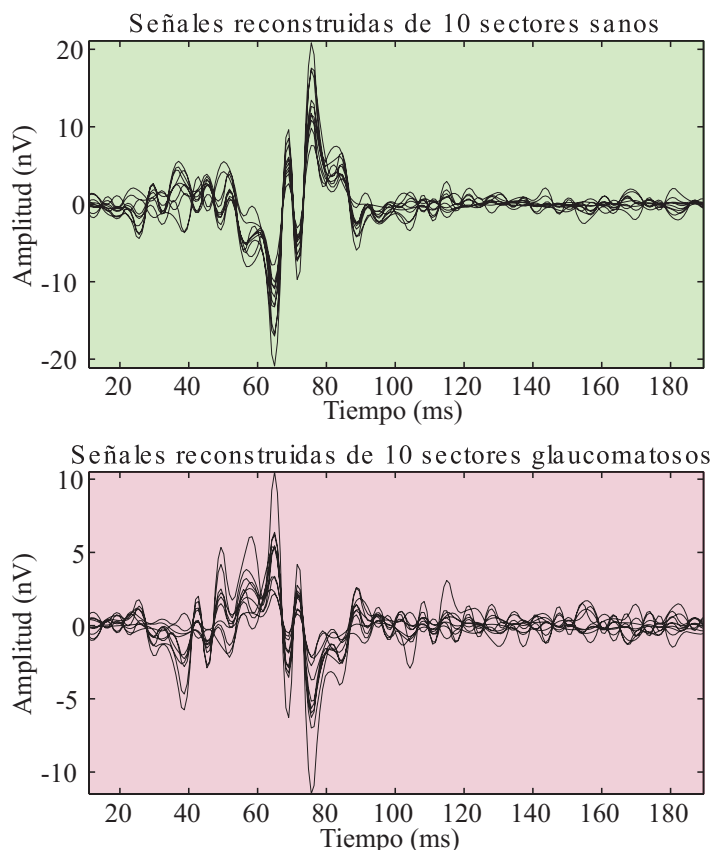


Figura 8.3: 10 registros de control superpuestos (gráfica superior) y 10 registros glaucomatosos (gráfica inferior) obtenidos a partir de la reconstrucción de su paquete wavelet ADAA4.

de discriminación (la pendiente, en nuestro caso). Otra interpretación de este gráfico es la representación de la razón de verdaderos positivos (glaucomatosos) frente a la razón de falsos positivos, también según se varía el umbral de discriminación (valor de la pendiente a partir del cual decidimos que un registro es glaucomatoso). El valor de umbral con el que se obtiene el punto más próximo al ideal, es decir, al punto $(0, 1)$, se acepta como el umbral de decisión óptimo (t_{opt}). Así, un valor de umbral para la pendiente de 0.186 nV/ms (t_{opt}) proporcionó la mejor diferenciación entre sectores normales y glaucomatosos. El área obtenida bajo la curva ROC fue de 0.952 y es una medida de la capacidad para diferenciar entre sectores de control y glaucomatosos al variar el umbral de discriminación.

Con objeto de validar la técnica propuesta en este capítulo, el análisis de registros mfERG mediante paquetes wavelet, se comprobó sobre un grupo de cinco pacientes glaucomatosos (un ojo por paciente, 280 sectores en total). La tabla 8.1 es una tabla de contingencia, donde se comparan los resultados obtenidos mediante al análisis con paquetes wavelet y la prueba diagnóstica HVF (campimetría de Humphrey). También aparecen el VPP (valor predictivo positivo) (4.43), VPN (valor predictivo negativo) (4.44), CP+ (cociente de probabilidad positivo) (4.45) y CP− (cociente de probabilidad negativo) (4.46). La ventaja de los cocientes de probabilidad frente a los valores predictivos de la prueba radica en que, a diferencia de éstos, no dependen de la proporción de enfermos en la muestra, sino tan sólo de la sensibilidad (S) y especificidad (E) de ésta. Valores mayores de

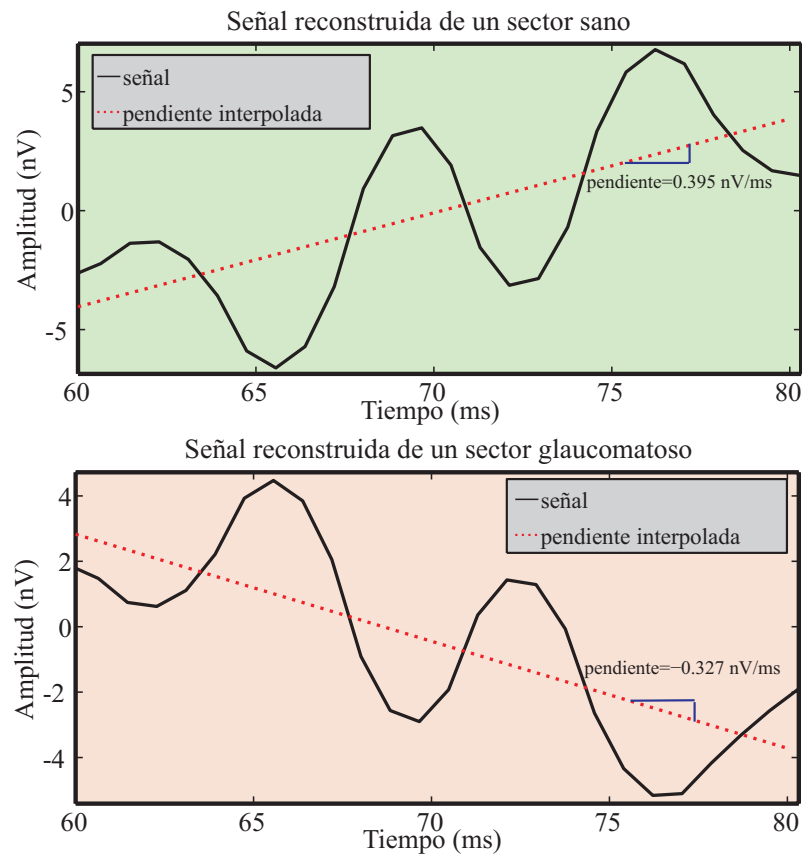


Figura 8.4: Señales resultantes de la reconstrucción del paquete wavelet ADAA4 y pendiente interpolada en el intervalo de 60–80 ms, para el registro de un sector de control (superior) y el de uno glaucomatoso (inferior) del grupo de análisis.

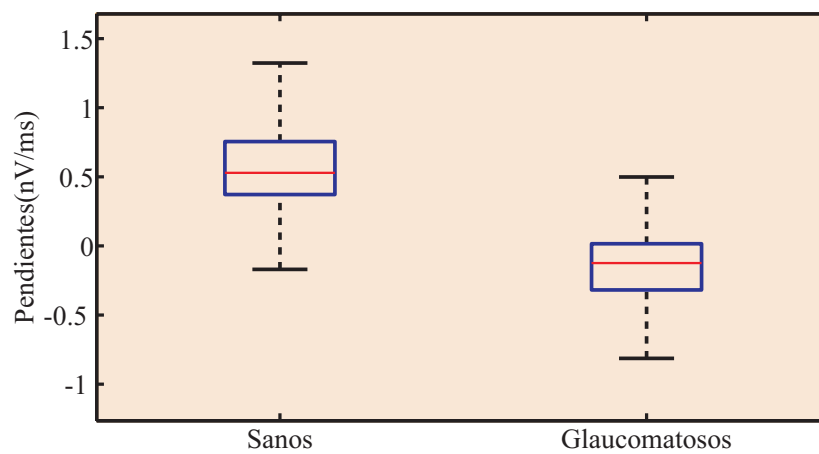


Figura 8.5: Boxplot de las pendientes, considerando todos los registros de control y glaucomatosos.

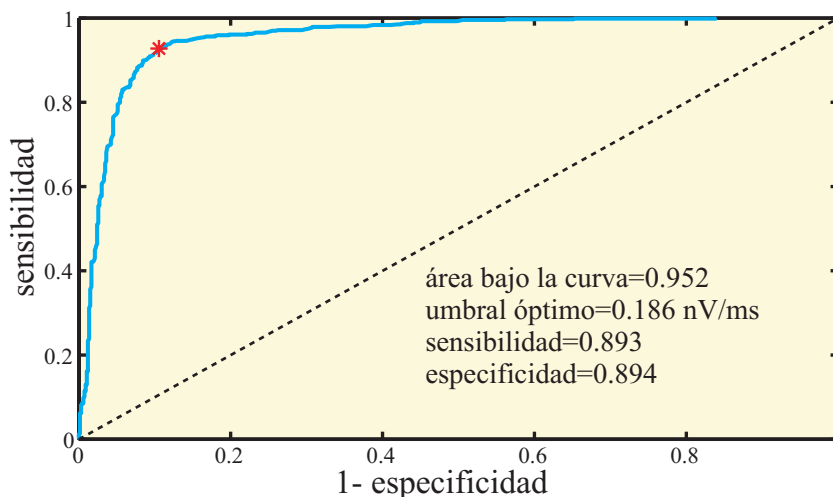


Figura 8.6: Curva ROC obtenida al variar el umbral de la pendiente.

CP+ indican mejor capacidad para diagnosticar la presencia de la enfermedad, y valores menores de CP− indican una mejor capacidad diagnóstica de la prueba. Se obtuvo un valor $p < 0,0001$, según el test de Fisher.

Tabla 8.1: Tabla de contingencia, comparando los resultados obtenidos al usar el marcador del paquete wavelet ADAA4 (mfERG-WP) con el test HVF ($p < 0,0001$).

	HVF glaucomatosos	HVF sanos	
mfERG-WP glaucomatosos	60 sectores	55 sectores	VPP=0.522 CP+=3.037
mfERG-WP sanos	14 sectores	151 sectores	VPN=0.915 CP−=0.258
	Sensibilidad=0.811	Especificidad=0.733	

8.4. Discusión

El paradigma de estimulación mfERG de doble flash global usado en este estudio proporciona una medida objetiva y fiable de la pérdida de visión en pacientes con glaucoma. Este protocolo de estimulación es capaz de extraer una notable contribución de la cabeza del nervio óptico (ONHC) en las respuestas multifocales, facilitando así la detección de anomalías en la forma de onda.

El análisis de las señales obtenidas de la reconstrucción del paquete wavelet ADAA4 reveló un claro patrón repetitivo dentro de la componente inducida, en el intervalo de tiempo de 60–80 ms. La aplicación del análisis descrito previamente mostró una variación en la pendiente de la línea basal entre registros sanos y glaucomatosos (figura 8.4). En el caso de registros pertenecientes a sectores sanos, el patrón repetitivo consistió en un tramo de señal con forma de onda cuasisenoidal con una línea basal ascendente, mientras que los

registros de sectores glaucomatosos mostraron una línea basal descendente. El valor de la pendiente de la línea base se aproximó mediante el método de mínimos cuadrados en el intervalo de 60–80 ms. Aunque no sabemos el origen fisiológico concreto que origina este cambio en la pendiente de la línea basal, resulta interesante considerar que este intervalo deja fuera la ventana de tiempo que incluye el segundo pico positivo de la componente inducida, información que en otros tipos de análisis resulta de vital importancia considerar. La aplicación del umbral óptimo, calculado en los casos de análisis, al grupo de validación demostró que la técnica aquí propuesta logró una sensibilidad de 0.81 y una especificidad de 0.73. Para determinar el umbral óptimo se utilizó la curva ROC (ver apartado de Resultados). Sin embargo, un pequeño porcentaje de sectores fueron clasificados como falsos positivos y falsos negativos (tabla 8.1). En este sentido, el uso de diferentes tipos de análisis basados en amplitudes y latencias también ha demostrado una buena sensibilidad y especificidad [37, 148, 149].

Los hallazgos de este trabajo son consistentes con estudios previos que usan técnicas alternativas, tal como el análisis del espesor de la capa de fibras nerviosas [150], la perimetría de duplicación de frecuencia (FDP) [151], perimetría automatizada de onda corta (SWAP) [152] y los potenciales evocados visuales multifocales [13]. En general, estos resultados son consistentes con el concepto de que se pueden detectar daños sutiles del nervio óptico y del campo visual si se dispone de herramientas de diagnóstico más sensibles.

Estudios relacionados con el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina han demostrado que puede existir presencia de glaucoma, a pesar de presentarse una sensibilidad acromática normal [150]. En un estudio reciente que utiliza FDP sobre pacientes con OAG con defectos de hemicampo establecidos, se demuestra que el 41 % de 49 hemicampos con campimetrías aparentemente normales producían resultados anormales en el FDP [151]. Además, varios estudios que usan SWAP demuestran que esta técnica perimétrica puede ser capaz de detectar defectos en el campo visual antes que las técnicas perimétricas con estímulos blancos sobre fondo blanco, en casos precoces de glaucoma y puede detectar una progresión más temprana de los defectos del campo visual en pacientes con glaucoma [153].

Los propósitos fundamentales de este estudio fueron desarrollar una nueva técnica de análisis de registros mfERG para la detección de glaucoma y adquirir un mejor entendimiento de cómo comparar las técnicas HVF y mfERG. Sin embargo, este trabajo no intenta determinar cuál de las técnicas, mfERG o la perimetría automática acromática, es mejor a la hora de detectar daños glaucomatosos. El autor es consciente que se requeriría un estudio longitudinal con un grupo mayor de sujetos de control y de pacientes afectados por glaucoma, estudiados con ambas técnicas para que la especificidad, sensibilidad y probabilidad pudieran ser correctamente determinadas.

En definitiva, se aporta evidencia de que este nuevo método de análisis de los registros multifocales puede ser lo suficientemente fiable para detectar y mapear déficits funcionales que no resultan aparentes cuando se usan las actuales pruebas perimétricas automatizadas. A medida que aparezcan nuevos métodos de estimulación y análisis, el autor piensa que el mfERG tiene el potencial de convertirse en una herramienta útil en la detección precoz de pérdidas funcionales relacionadas con el glaucoma, así como en la valoración longitudinal del mismo.

Capítulo 9

Análisis del mfERG mediante la Transformada Wavelet Continua

Índice

9.1. Introducción	133
9.2. Métodos	133
9.2.1. Base de Datos de Registros	133
9.2.2. Elección de la Wavelet de Análisis CWT	134
9.2.3. Análisis CWT de los Registros	137
9.2.4. Extracción de Coeficientes Wavelet	137
9.2.5. Clasificación mediante Redes RBN	138
9.3. Resultados	141
9.4. Discusión	142

9.1. Introducción

En este capítulo se realiza un análisis de los registros multifocales mediante la transformada wavelet continua, obteniendo una discriminación fiable entre señales mfERG sanas y glaucomatosas. El tramo de señal sobre el que se aplica el análisis corresponde a la componente inducida (IC), al ser este intervalo temporal el primero en ser afectado en los estadios iniciales de glaucoma [31, 35].

El método ahora a estudiar representa una alternativa más a las ya aportadas en esta tesis, para la detección del glaucoma. En este caso, se analiza la componente inducida de los registros mediante la transformada wavelet continua y los coeficientes resultantes sirven como vectores de entrada a una red neuronal de base radial para su clasificación. De nuevo, se trata de una combinación de técnicas hasta ahora no usadas en este campo de aplicación. El trabajo presentado en este capítulo representa una continuación de la investigación realizada en los capítulos anteriores y que nos permitirá comparar resultados. Este trabajo comparte con los anteriores el mismo sistema para la captura de registros y el mismo protocolo en la preparación de pacientes.

9.2. Métodos

9.2.1. Base de Datos de Registros

Para el estudio presentado en este capítulo se crearon dos bases de datos de registros: una con registros glaucomatosos con pérdida de sensibilidad $\geq 10dB$ en la campimetría de Humphrey y otra con registros sanos de control. La BBDD glaucomatosa estaba compuesta por una colección de 1374 sectores glaucomatosos procedentes de 47 pacientes. Cada sector representa el promediado de agrupar varios registros de diferentes hexágonos, como ya se ha explicado en el capítulo 5. Como cada paciente glaucomatoso tenía un número diferente de sectores afectados, esto dio lugar a que se dispusiera de un número diferente de registros para cada uno de los 56 sectores que componen nuestro mapa retiniano (ver figura 5.4). No todos los sectores cuentan con el mismo número de registros, variando éste entre 4 y 44 registros por sector (tabla 9.1).

Con objeto de utilizar el mismo número de registros por sector sanos que glaucomatosos, tanto para la fase de análisis como para la de validación, fue necesario contar con 24 sujetos de control, de los que también se utilizaron 1374 registros de sectores, 687 para análisis y 687 para validación. La tabla 9.1 resume las cifras más significativas comentadas más arriba, idénticas para ambas bases de datos de registros.

Tabla 9.1: Resumen de valores referentes a ambas bases de datos de registros, sanos y glaucomatosos.

BBDD	Registros totales (#sectores)	número de registros/sector			
		mín	máx	media	SD
Sanos/Glaucomatosos	1374	4	44	24,5	10,5

Todos los procedimientos para la preparación de los sujetos, condiciones, parámetros de estimulación, registro, etc, son los mismos que se especifican en el capítulo 5.

9.2.2. Elección de la Wavelet de Análisis CWT

La transformada wavelet continua puede interpretarse como una correlación (producto interno) entre la señal y la wavelet madre, dilatada y trasladada según sus parámetros de escala y posición. Cuando la señal y la wavelet coinciden tanto en su frecuencia como en la posición temporal, aparece un máximo de correlación entre ambas para una escala determinada y en dicha posición temporal. Con objeto de maximizar la amplitud de los coeficientes de la transformada CWT se debería utilizar una función wavelet madre lo más similar posible a la señal a analizar (idealmente se debería elegir una wavelet madre lo más similar al marcador que se pretenda caracterizar). Por ello, se decidió utilizar en este estudio la wavelet Morlet real que mostró una fuerte correlación con la morfología del segmento de señal incluido en la componente inducida (IC) de los registros mfERG sanos. La wavelet Morlet real queda definida por la expresión (9.1).

$$\psi(t) = e^{-\frac{t^2}{2}} \cos(\omega_0 t) = e^{-\frac{t^2}{2}} \cos(5t) \quad (9.1)$$

Para realizar la transformada wavelet de los registros, éstos se correlan con distintas versiones de la wavelet $\psi_{a,t_0}(t)$, con diferentes escalas (a) y desplazamientos (t_0), tal y como se ha explicado en el capítulo 4 de esta tesis. La ecuación (9.2) muestra cómo se obtiene cada versión wavelet a partir de la wavelet madre $\psi(t)$. El factor $1/\sqrt{a}$ sirve para que todas las wavelets tengan la misma energía.

$$\psi_{a,t_0}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-t_0}{a}\right) \quad (9.2)$$

En la figura 9.1 se han representado varias versiones de wavelets Morlet real con diferentes escalas ($a = 1, 2, 4$) y desplazamientos en el tiempo ($t_0 = 4, 8, 12$). Por conveniencia, también se han colocado desplazadas verticalmente (respecto al eje de amplitud). En la figura 9.2 se muestra la transformada de Fourier de cada una de estas wavelets, respetando el mismo código de colores, y donde podemos comprobar que cada una de ellas realiza un filtro paso banda gaussiano. Cada uno de estos filtros posee una frecuencia central y un ancho de banda que son el doble de los del anterior. Estas dos últimas propiedades se deducen de la teoría de Fourier, ecuación 4.9 del capítulo 4, de donde sabemos que existe una relación lineal entre la compresión en el tiempo de una señal y la expansión de su espectro junto a un desplazamiento del mismo a valores más elevados de frecuencia.

Para una wavelet de escala a , la frecuencia central y el ancho de banda son, respectivamente [154]:

$$\omega_a = \frac{\omega_0}{a}, \quad B_a = \frac{B_0}{a} \quad (9.3)$$

donde ω_0 es la frecuencia angular de la wavelet madre, 5 rad/s según la ecuación (9.1).

Si aplicamos el teorema de la modulación a la ecuación (9.1), llamamos $f(t) = e^{-t^2/2}$ y denotamos $F(\omega)$ a la transformada de Fourier de $f(t)$, tenemos:

$$F[f(t)\cos(\omega_0 t)] = \frac{1}{2}F(\omega - \omega_0) + \frac{1}{2}F(\omega + \omega_0) \quad (9.4)$$

$$|F[f(t)\cos(\omega_0 t)]| = |F(\omega - \omega_0)| \quad (9.5)$$

Por otra parte, calculando la transformada de Fourier de la función gaussiana $f(t)$:

$$\begin{aligned} F[f(t)] &= \int_{-\infty}^{\infty} \left[e^{-t^2/2} \right] e^{-j\omega t} dt = \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{1}{2}(t^2 + j2\omega t)} dt = e^{\frac{1}{2}(j\omega)^2} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{1}{2}[t^2 + j2\omega t + (j\omega)^2]} dt = \\ &= e^{-\frac{\omega^2}{2}} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-(t+j\omega)^2} dt \end{aligned}$$

haciendo el cambio de variable $(t + j\omega) = x \rightarrow dt = dx$, obtenemos:

$$e^{-\frac{\omega^2}{2}} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-x^2} dx = e^{-\frac{\omega^2}{2}} \sqrt{\pi} \quad (9.6)$$

En la ecuación (9.6) hemos utilizado la identidad definida por la integral de Gauss:

$$\int_{-\infty}^{\infty} e^{-x^2} dx = \sqrt{\pi} \quad (9.7)$$

A partir de las ecuaciones (9.5) y (9.6) ya podemos obtener el módulo de la expresión analítica en el dominio de la frecuencia para la wavelet Morlet:

$$|\Psi_{Morlet}(\omega)| = \sqrt{\pi} e^{-\frac{(\omega - \omega_0)^2}{2}} \quad (9.8)$$

Esta función alcanza su máximo $\sqrt{\pi}$ para ω_0 , como es lógico. Para calcular el ancho de banda a una caída de 3 dB de esta respuesta espectral, igualamos esta función a su máximo dividido por la raíz de dos (9.9). Al despejar ω obtenemos una ecuación de segundo grado cuyas soluciones (9.10) son las dos frecuencias de corte (superior e inferior). De éstas se deduce que el ancho de banda para una caída de 3 dB en la Morlet madre toma un valor de $B_{3dB} = 2\sqrt{2 \ln \sqrt{2}} = 1,665 \text{ rad/s} = 0,265 \text{ Hz}$.

$$|\Psi_{Morlet}(\omega)_{3dB}| = \sqrt{\frac{\pi}{2}} = \sqrt{\pi} e^{-\frac{(\omega - \omega_0)^2}{2}} \quad (9.9)$$

$$\omega_{3dB} = \omega_0 \pm \sqrt{2 \ln \sqrt{2}} \quad (9.10)$$

Sabiendo el ancho de banda y teniendo en cuenta la ecuación (9.3), esto es un filtro paso banda de Q constante a cualquier escala, y cuyo valor ya podemos calcular:

$$Q_a = \frac{\omega_a}{B_a} = \frac{\omega_0/a}{B_0/a} = \frac{\omega_0}{B_0} \approx 3 \quad (9.11)$$

Así mismo, a partir de la ecuación (9.8) también podemos verificar que la componente continua de la wavelet Morlet es despreciable:

$$|\Psi_{Morlet}(\omega = 0)| = \sqrt{\pi} e^{-\frac{(-5)^2}{2}} \approx 6,6 \cdot 10^{-6} \quad (9.12)$$

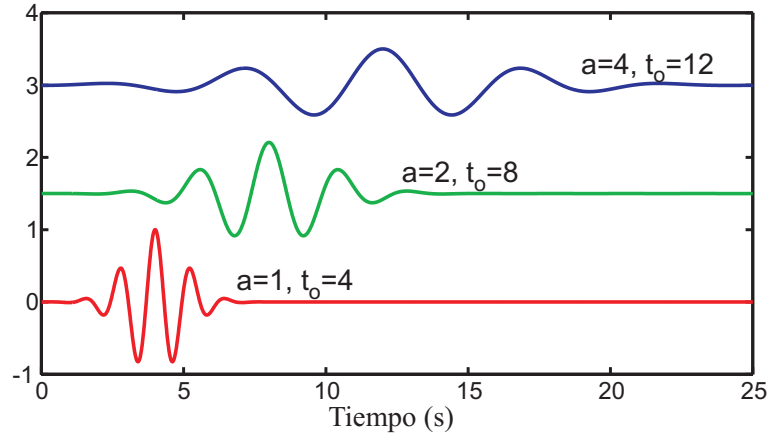


Figura 9.1: Representación de la wavelet Morlet real con diferentes escalas y desplazamientos.

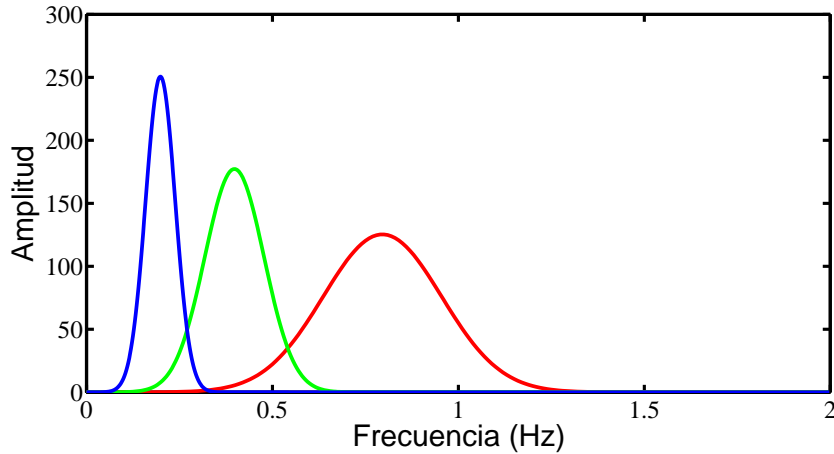


Figura 9.2: Transformada de Fourier de las wavelets Morlet reales que aparecen en la figura 9.1.

Además, al trabajar con señales muestreadas siempre debe considerarse la frecuencia de muestreo y su relación con la de la wavelet. Así, si utilizamos una frecuencia de muestreo f_s , la frecuencia central f_a de una wavelet de escala a tomaría el siguiente valor:

$$f_a = \frac{f_s \omega_0}{2\pi a} \quad (9.13)$$

9.2.3. Análisis CWT de los Registros

El tramo de señal sobre el que se aplicó la transformación CWT fue de 60–90 ms, excluyendo así la componente directa (DC) y el resto del registro que no se encuentre dentro de la componente inducida (IC) de la respuesta. La inclusión de solamente la IC nos permitió en la práctica una mayor sensibilidad en la discriminación entre registros sanos y glaucomatosos que si, por el contrario, se aplicaba la CWT a un tramo más largo que la IC en cualquier dirección.

A modo de ejemplo, se muestra en la figura 9.3 una representación 3D de la transformación CWT resultante del registro mfERG que pertenece a un hexágono no afectado y también para un hexágono glaucomatoso. En ambos casos se aplicó la transformación al intervalo entero de los registros (0–190 ms) y para un rango de escalas de 1–100.

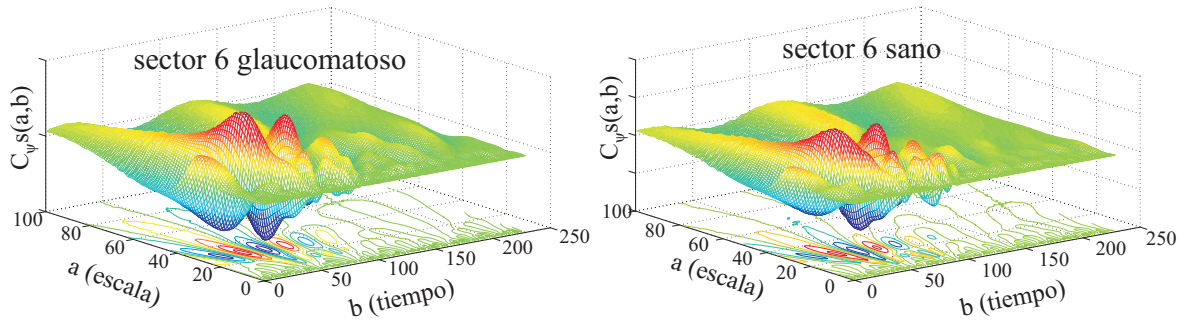


Figura 9.3: Representación 3D de la CWT con wavelet Morlet, resultante de aplicarla a todo el intervalo del registro multifocal (0–190 ms) y a un rango de escalas de $1 \leq a \leq 100$. (a) CWT del sector 6 y que se encuentra afectado por glaucoma. (b) CWT perteneciente al sector 6 de un ojo sano.

9.2.4. Extracción de Coeficientes Wavelet

En la figura 9.4 se representa gráficamente las diferentes etapas que componen el método de análisis de registros mfERG, procedentes de las bases de datos de análisis comentadas anteriormente en este capítulo. La estimulación multifocal de la retina (figura 9.4a) evoca una serie de respuestas de 190 ms de duración (figura 9.4b), que contienen las ya conocidas ventanas temporales de interés (DC e IC) para cada uno de los 103 hexágonos en los que queda espacialmente dividido el estímulo. En la siguiente etapa (figura 9.4c), y una vez promediados los 103 hexágonos a 56 sectores, se aplica un análisis CWT sobre la señal multifocal ($s(t)$) y en ella aparece marcada la ventana temporal IC sobre la escala 12 de la que extraeremos los coeficientes wavelet. En la figura 9.4d se hace una representación

temporal de la amplitud de los coeficientes correspondientes a la ventana IC dentro de la escala 12. Estos coeficientes forman el vector de entrada para entrenar la red neuronal (figura 9.4e).

Se tomó la escala 12 por ser la escala en la que casi sistemáticamente se alcanzaban los mayores índices de correlación (en valor absoluto) entre la wavelet madre y los registros sanos. Por tanto, en esta escala se suele encontrar el coeficiente máximo de la matriz $C_{\psi s}(a, b)$ y refleja la máxima similitud entre la ondícula de referencia (Morlet) y el registro sano multifocal.

A modo de ejemplo, la figura 9.5 muestra el resultado de la correlación en el intervalo IC entre dos registros mfERG, uno sano y otro glaucomatoso, y la wavelet Morlet en la escala 12. Aunque las diferencias que aparecen son muy sutiles, se obtuvo una mejor discriminación entre registros sanos y glaucomatosos al introducir a la red neuronal los coeficientes wavelet, que si en su lugar se introducían directamente los valores de las muestras de los registros. Por otra parte, la red convergía a mejores valores de sensibilidad y especificidad al analizar solamente los coeficientes de la ventana IC, que si se ampliaba o desplazaba la ventana de análisis a otras posiciones.

9.2.5. Clasificación mediante Redes RBN

Como la morfología de las señales depende de la posición que el sector bajo estudio ocupa en la retina, se entrenó una red neuronal para cada sector, es decir, 56 redes RBN en total, con objeto de clasificar a dichos registros. Todos los coeficientes resultantes de la CWT aplicada sobre la ventana IC de los registros se utilizaron como vectores de entrada a las redes RBN. Como la componente IC comprende la ventana 60–90 ms y la frecuencia de muestreo de los registros es de 1200 Hz, la entrada a cada red es un vector de 37 coeficientes CWT $((0,09 - 0,06) \cdot 1200 + 1 = 37)$. Para el entrenamiento de las redes se utilizaron la mitad de los registros de la base de datos, es decir, 687 registros de sectores sanos de control y 687 procedentes de sectores glaucomatosos. Es importante resaltar que las RBN's que contaban con el menor número de sectores lo hicieron con 2 sanos + 2 glaucomatosos para entrenamiento y el mismo número para validación (tabla 9.1). Las RBN's que contaron con más registros se entrenaron y validaron con 22 sanos + 22 glaucomatosos en cada caso (entrenamiento y validación).

Se utilizaron RBN's de diseño exacto con la ayuda de la *Neural Network Toolbox*TM de Matlab [155]. Este tipo de redes son diseñadas con un error nulo en los vectores de entrenamiento, es decir, el valor de la salida es exactamente el valor del *target* cuando introducimos como entrada un vector de entrenamiento, como se puede observar en la figura 9.6. En esta figura se han trazado los valores de salida, ideales y reales, de la RBN correspondiente al sector 21, al recibir como entradas los mismos 34 registros (17 glaucomatosos, salida = +1; 17 sanos, salida = -1) que se usaron para entrenar dicha red. En cambio, la figura 9.7 muestra los valores de salida de esta misma RBN al recibir como entrada el grupo de registros de validación. Las salidas marcadas con una elipse grisácea corresponden a salidas erróneas: dos registros glaucomatosos son clasificados como sanos y uno sano como glaucomatoso.

La capa oculta de cada una de estas RBN's, funciones de base radial, posee tantos nodos como vectores de entrenamiento son utilizados, es decir, varía entre 4 y 44 (me-

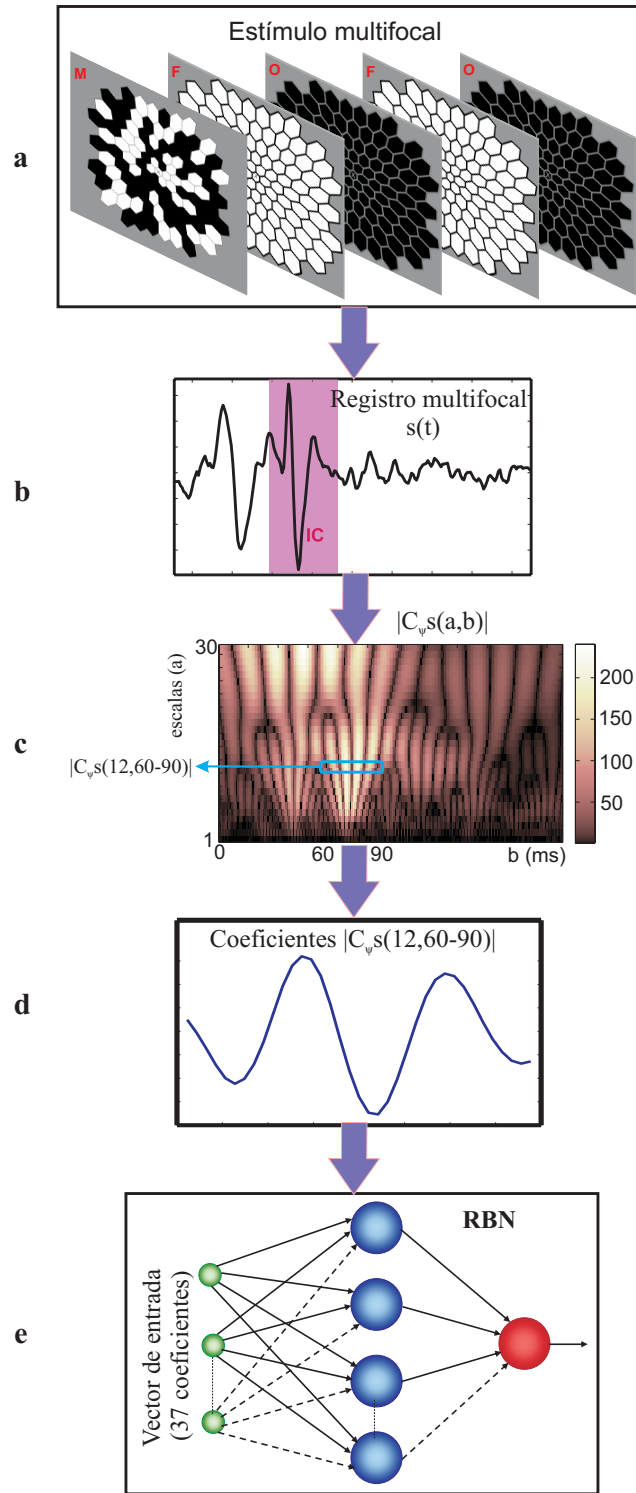


Figura 9.4: Diagrama de bloques mostrando las diferentes fases del método de análisis propuesto. a) Estimulo visual multifocal proyectado sobre la retina. b) Señal mfERG original de un hexágono obtenida como respuesta al estímulo y tras el proceso de correlación con la secuencia-m con objeto de aislar la respuesta de cada uno de los 103 hexágonos. c) Representación 2D del análisis CWT sobre la señal $s(t)$ usando la familia de wavelets Morlet. En ella aparece marcada la ventana de interés de la que extraeremos los coeficientes wavelet. d) Representación temporal de la amplitud de los coeficientes dentro de la ventana de interés. e) análisis de los coeficientes mediante una red RBN.

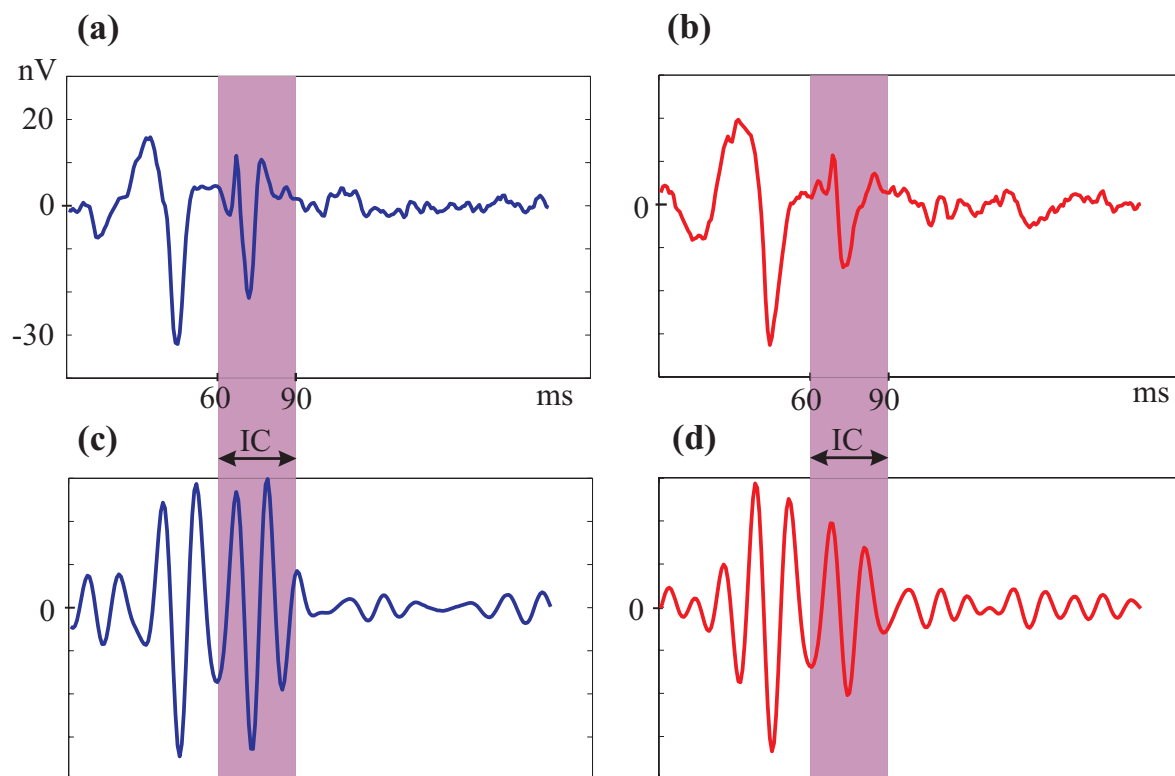


Figura 9.5: Análisis de la señal asociada al sector 6 en un ojo de un sujeto sano de control y en otro afectado por glaucoma en el mismo sector. a) Señal multifocal del sector sano. b) Señal multifocal en el sector afectado por glaucoma. c) Valor de todos los coeficientes wavelet en la escala 12 obtenidos del registro (a). d) Valor de los coeficientes wavelet en la escala 12 obtenidos del registro (b).

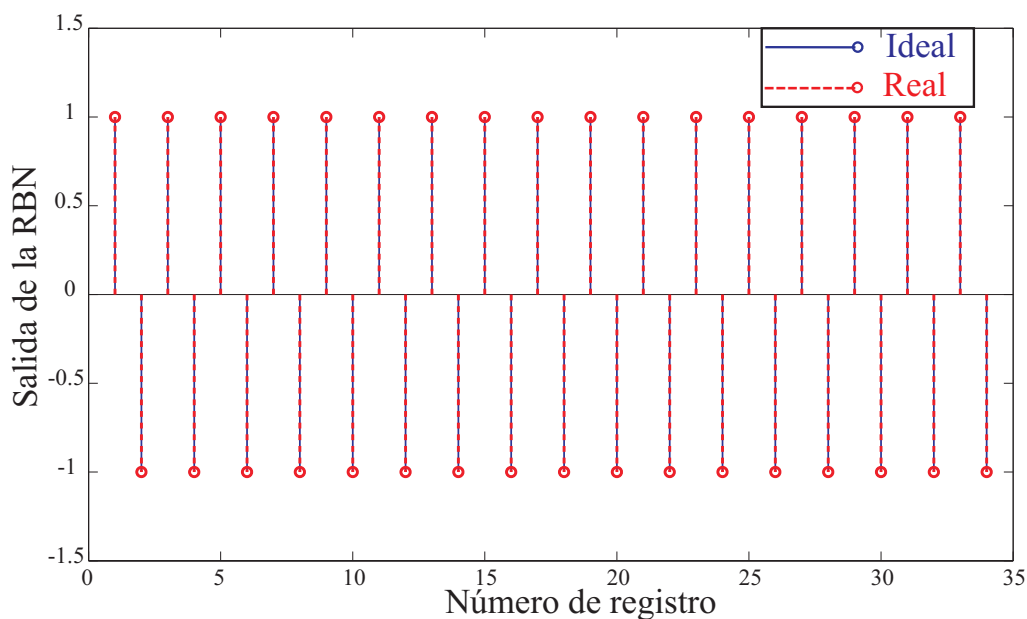


Figura 9.6: Ejemplo que ilustra el error nulo durante el entrenamiento en una de las RBN's exactas.

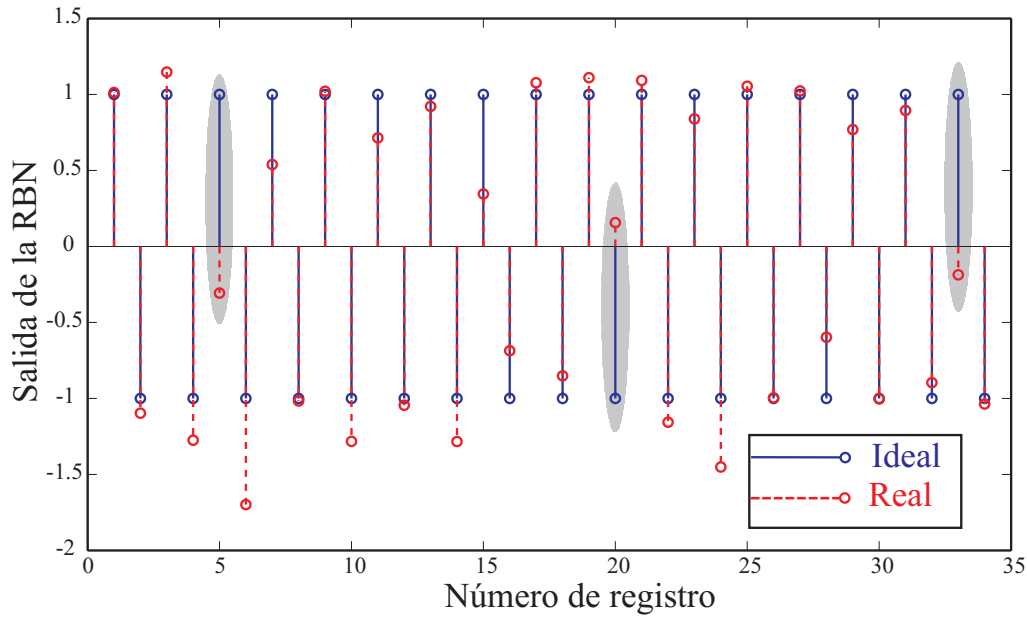


Figura 9.7: Ejemplo que ilustra el funcionamiento de una de las RBN's al clasificar un grupo de registros de validación.

dia=24.5, SD=10.5). La anchura de las funciones de base radial se modifica con una constante llamada *spread*. No existe una relación clara entre el *spread* y el error que la red producirá cuando trabaje con vectores de entrada que no son los de entrenamiento. La única condición necesaria respecto al *spread* es asegurarse de que es lo suficientemente grande, de modo que las funciones de base radial de entrada se solapen lo necesario como para que siempre se activen varias de ellas ante cualquier entrada. Esto hace que la función de la red sea más suave y resulta en una mejor generalización de nuevos vectores de entrada que se encuentren entre los vectores de entrada utilizados en el diseño. Sin embargo, el valor del *spread* no debería ser tan grande que haga que cada neurona responda casi por igual ante cualquier vector de entrada.

El valor óptimo del *spread* dependerá de la distancia euclídea entre los distintos vectores del conjunto de entrenamiento y, por tanto, del valor de las muestras de los distintos registros. Por ello y aunque no resulte imprescindible, todos los registros, tanto los de entrenamiento como los de test (validación), fueron normalizados respecto del valor máximo de las muestras del conjunto de entrenamiento. Aunque se sale del contexto de esta tesis, una regla práctica para calcular aproximadamente el *spread* óptimo en sintaxis de Matlab es $spread = 0.5 * mean(median(dist(conjunto_entrenamiento', conjunto_entrenamiento)))$, es decir, la mitad del valor medio de la distancia típica entre los vectores de entrenamiento.

9.3. Resultados

En la tabla 9.2 se muestran los valores estadísticos del *spread* obtenidos sobre todo el conjunto de las 56 RBN's, una vez entrenadas con los registros normalizados.

Por otra parte, tal y como queda patente en el valor que adquieren los coeficientes wavelet de la figura 9.5 (c) y (d), la correlación de la wavelet en la escala 12 con la señal

Tabla 9.2: Valores estadísticos del spread obtenidos sobre todo el conjunto de las 56 RBN's, una vez entrenadas.

Valor del <i>spread</i> en el conjunto de RBN's			
mín	máx	media	SD
0,43	1,41	0,91	0,20

del tramo IC resulta notablemente superior en el caso de registros sanos que en el de glaucomatosos. Los hallazgos muestran que la pérdida en la función retinal se ve reflejada en esta componente inducida por el hecho de que las magnitudes de los coeficientes de correlación en los segmentos afectados $C_{\psi s}(12, 60 - 90)$ son menores que en los no afectados.

En la tabla de contingencia 9.3 aparecen los resultados de clasificar los registros de validación, formado por el mismo número de registros de sectores que en el caso de entrenamiento, esto es, 687 sanos de control + 687 glaucomatosos (con pérdida ≥ 10 dB en HVF).

Tabla 9.3: Tabla de contingencia CWT&RBN-HVF (valor $p < 0,0001$). Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN, CP+ y CP-.

HVF glaucomatosos		HVF sanos	
CWT&RBN	582 sectores	106 sectores	VPP = 0.846
glaucomatosos			CP+ = 5.491
CWT&RBN	105 sectores	581 sectores	VPN = 0.847
sanos			CP- = 0.181
Sensibilidad = 0.847		Especificidad = 0.846	

9.4. Discusión

A la vista de los resultados obtenidos en la tabla 9.3, podemos apreciar una sensible mejora de la especificidad en el método estudiado en este capítulo respecto a las técnicas estudiadas en capítulos anteriores, mientras que la sensibilidad se mantiene entre los valores más altos. No obstante, esta observación no representa una conclusión definitiva al tratarse de bases de datos diferentes en cada caso.

Por otra parte, también se experimentó la posibilidad de hacer la clasificación de registros introduciendo directamente a la RBN todas las muestras del intervalo 0–190 ms, pero los resultados obtenidos fueron muy deficientes. En cambio, al intentarlo sólo con las muestras contenidas en la IC los resultados mejoraron notablemente. Finalmente, el criterio más óptimo fue introducir a la red los coeficientes CWT de la IC.

En este estudio de registros multifocales procedentes de sujetos sanos y pacientes con glaucoma, se han analizado en detalle sus características tiempo-frecuencia haciendo uso de un nuevo análisis con la transformada wavelet continua (CWT). Se ha aplicado la wavelet Morlet al análisis CWT de estos registros y los parámetros extraídos se han introducido a un clasificador RBF con objeto de discriminar registros sanos y glaucomatosos.

Tal y como se muestra en la figura 9.5, aparece una elevada pérdida de correlación en la componente inducida de los registros afectados, comparada con los sanos. Esta pérdida de correlación, aunque aparece en toda la ventana de la componente inducida, es más acusada en el último tramo temporal de la misma.

El análisis CWT, en definitiva, nos ha proporcionado resultados similares a otras técnicas de análisis en humanos. La sensibilidad y especificidad obtenidas (tabla 9.3) son comparables a las obtenidas con otra instrumentación de última generación diseñada específicamente para el diagnóstico del glaucoma en humanos, tales como el campímetro con tecnología de doblado de frecuencia (FDT), el tomógrafo de retina Heidelberg (HRT), el analizador de fibras nerviosas GDx y el tomógrafo de coherencia óptica (OCT) [156,157].

Capítulo 10

Comparación entre métodos

Índice

10.1. Introducción	147
10.2. Métodos	147
10.3. Resultados	147
10.4. Discusión	148

10.1. Introducción

En este capítulo se realiza un análisis comparativo de los registros multifocales mediante los cuatro métodos propuestos a lo largo de esta tesis. El trabajo presentado nos permitirá comparar resultados más objetivamente entre las diferentes técnicas, utilizando una misma base de datos de registros para todos ellos.

10.2. Métodos

Para el estudio comparativo que se realiza en este capítulo se utilizaron las dos bases de datos de registros ya descritas en la sección 9.2.1 del capítulo anterior, por lo que se remite a dicha sección. A modo de resumen, se recuerda que estaban compuestas por una colección de 1374 sectores glaucomatosos y 1374 sanos, utilizando el mismo número de registros por sector sanos que glaucomatosos, tanto para la fase de análisis como para la de validación (687 para análisis y 687 para validación).

Todos los procedimientos para la preparación de los sujetos, condiciones, parámetros de estimulación, registro, etc, son los mismos que se especificaron en el capítulo 5.

10.3. Resultados

La tabla 10.1 representa una colección de tablas de contingencia donde aparecen los resultados de clasificar los registros de validación, formado por el mismo número de registros de sectores que en el caso de entrenamiento, esto es, 687 sanos de control más 687 glaucomatosos (con pérdida >10 dB en HVF). En esta tabla aparecen los resultados de los cuatro métodos de análisis y se comparan con los de referencia HVF.

Tabla 10.1: Tablas de contingencia con los cuatro métodos estudiados (valor $p < 0,0001$ en todos los casos).

Método de análisis	HVF glaucomatosos	HVF sanos
Morfológico glaucomatosos	680 sectores	70 sectores
Morfológico sanos	4 sectores	617 sectores
DWT glaucomatosos	605	60
DWT sanos	82	627
Wavelet packets glaucomatosos	590	49
Wavelet packets sanos	97	638
CWT&RBN glaucomatosos	582	106
CWT&RBN sanos	105	581

La tabla 10.2 completa el estudio mostrando los valores de sensibilidad y especificidad para cada uno de los cuatro métodos de análisis estudiados, así como el resto de parámetros estadísticos también deducibles a partir de la tabla 10.1.

Tabla 10.2: Parámetros estadísticos para cada uno de los cuatro métodos de análisis estudiados (valor $p < 0,0001$ en todos los casos).

	Morfológico	DWT	Wavelet packets	CWT&RBN
sensibilidad	0.994	0.881	0.859	0.847
especificidad	0.898	0.913	0.929	0.846
VPP	0.907	0.910	0.923	0.846
CP+	9.757	10.083	12.041	5.491
VPN	0.994	0.884	0.868	0.847
CP−	0.007	0.131	0.152	0.181

A modo de resumen gráfico, en la figura 10.1 se muestran los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos en los capítulos anteriores (con diferentes bases de datos), frente a los obtenidos en el presente capítulo (con una base de datos común). No obstante, no deberían establecerse comparaciones entre los resultados de este capítulo y los de los anteriores al tratarse de bases de datos totalmente diferentes. Solamente tiene sentido hacer dicha comparación entre los resultados de los diferentes métodos obtenidos en el capítulo presente al trabajar con una misma base de datos.

A partir de los valores de sensibilidad y especificidad de la tabla 10.2 se ha construido la figura 10.2 donde se muestran los puntos que definen cada método sobre el espacio ROC. Considerando la distancia de cada punto al punto ideal de la ROC, los métodos quedarían ordenados en distancias crecientes así: morfológico, DWT, wavelet packets, CWT&RBN.

10.4. Discusión

A pesar de encontrar valores de sensibilidad muy similares con todos los métodos estudiados en los capítulos anteriores, las diferencias entre los mismos resultan sensiblemente más acusadas al trabajar con una misma base de datos de registros. En cuanto a la especificidad, podemos ver una clara mejora al hacer una comparación objetiva entre las diferentes técnicas, trabajando con la misma base de datos.

Los cocientes CP+ y CP− (ver ecuaciones 4.45 y 4.46) resultan útiles para comparar pruebas diagnósticas. Así, según la tabla 10.2 el mayor valor de CP+ corresponde al método *wavelet packets*, con lo que podemos decir que éste es el mejor método para confirmar la presencia de enfermedad. Por otra parte, el menor valor de CP− encontrado corresponde al *método morfológico*, con lo que podemos decir que éste es el mejor método para confirmar la ausencia de enfermedad.

Si como único criterio global de calificación de mejor método tuviéramos que considerar los puntos que definen cada método sobre el espacio ROC, el punto con menor distancia a la esquina superior izquierda de la ROC (punto ideal) corresponde al *método morfológico*, seguidos del DWT y wavelet packets. Al comparar DWT con wavelet packets, vemos que tienen distancias muy similares al punto ideal de la ROC, presentando el DWT una sensibilidad ligeramente superior, mientras que el wavelet packets tiene una especificidad ligeramente superior.

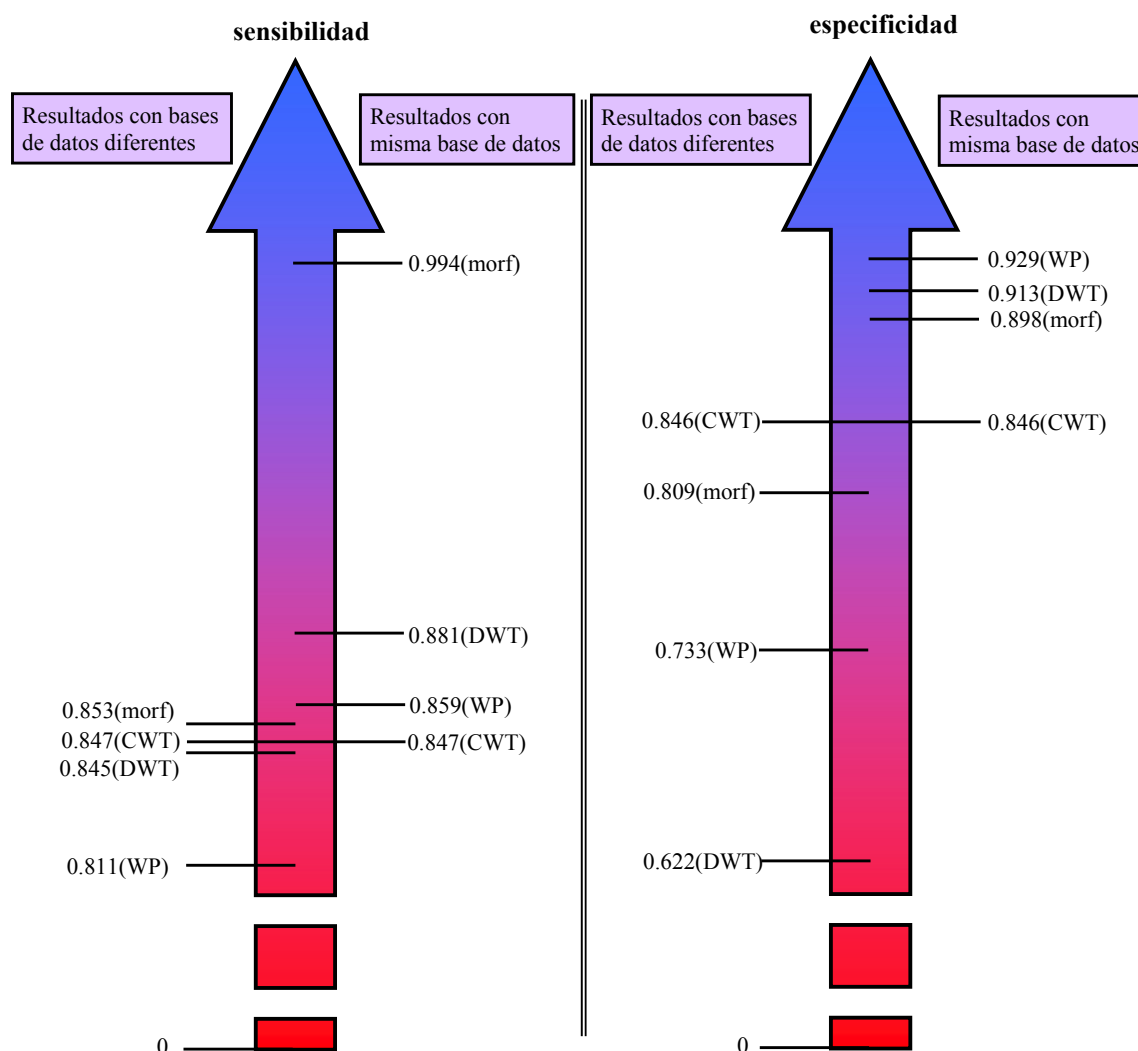


Figura 10.1: Sensibilidades y especificidades obtenidas en todos los análisis.

Todas estas consideraciones se refieren únicamente a la capacidad discriminatoria de las pruebas. La decisión sobre qué prueba diagnóstica es más adecuada, es siempre algo más complicado, puesto que intervienen otros aspectos, como son las consecuencias que conlleva un falso positivo o un falso negativo, etc.

En cualquier caso, los valores de sensibilidad y especificidad arrojados por todos los métodos son relativamente altos, comparadas con otra instrumentación de última generación diseñada específicamente para el diagnóstico del glaucoma en humanos [156, 157], especialmente en el caso del análisis morfológico (tabla 10.2). No obstante, no podemos hacer una comparación objetiva con dicha instrumentación, al no poder trabajar con los mismos pacientes que ellas.

A modo orientativo, en la tabla 10.3 se han incluido los resultados de varias publicaciones referentes a la detección de glaucoma utilizando diversas técnicas, así como los obtenidos en esta tesis, y donde podemos contrastar que estos últimos están por encima de la media de los trabajos previamente publicados.

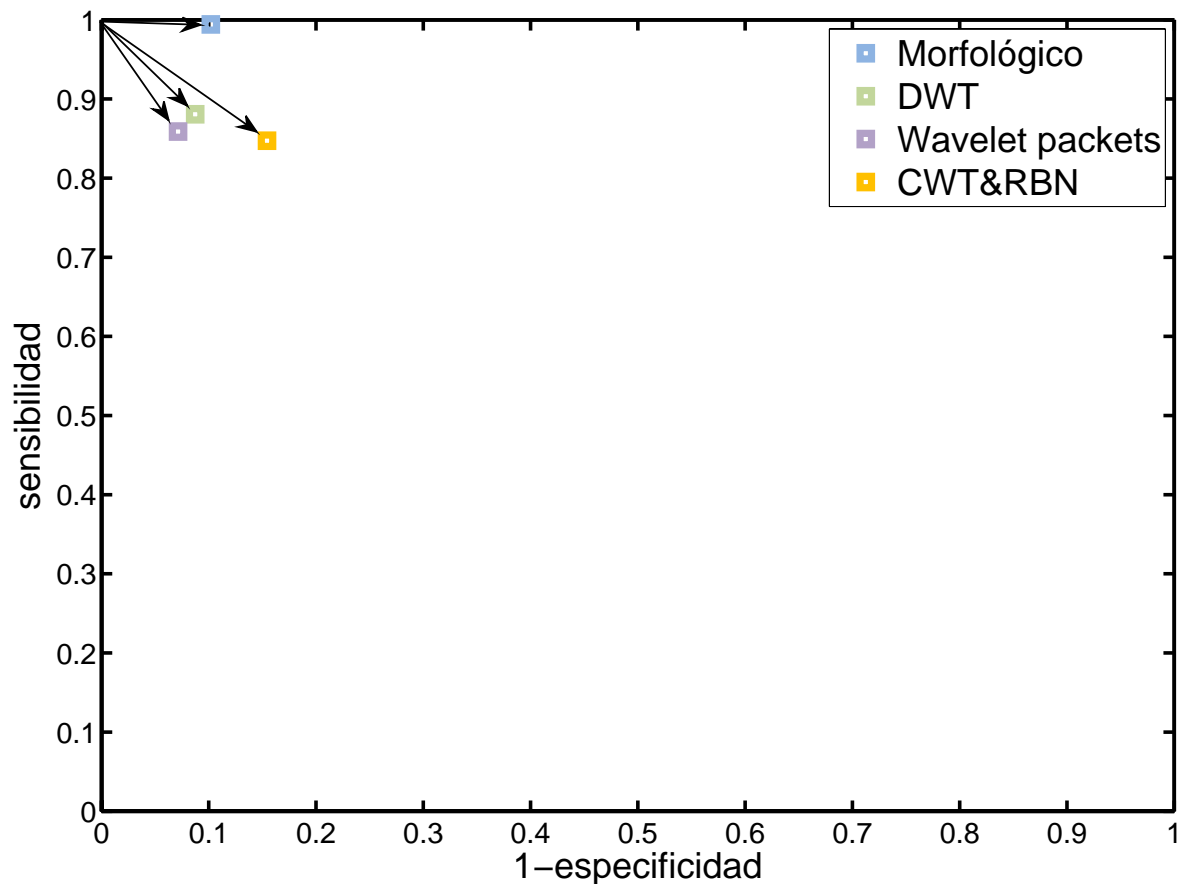


Figura 10.2: Puntos que definen cada método sobre el espacio ROC. Las flechas marcan la distancia de cada punto al punto ideal de la ROC (sensibilidad=1, especificidad=1).

Tabla 10.3: Resultados comparativos con otras publicaciones.

Método&Publicación	Sensibilidad	Especificidad
Morfológico (tesis)	0.99	0.90
DWT (tesis)	0.88	0.91
Wavelet packets (tesis)	0.86	0.93
CWT&RBN (tesis)	0.85	0.85
mfERG (Chu2011) [158]	0.86	0.84
mfERG (Palmowski-Wolfe2006) [159]	0.73–0.85	No especifican
mfERG (Chu2006) [37]	0.93	0.95
mfERG (Chu2007) [148]	0.75–0.82	0.80–0.91
mfERG (Palmowski-Wolfe2011) [160]	0.85–0.90	0.80
GDx(SLP)-ECC (Mai2007) [161]	0.95	0.95
GDx-VCC (DaPozzo2006) [162]	0.80	0.80
GDx (Chen2010) [163]	0.74	0.74
FDP (Freitas2003) [164]	0.92	0.71
Humphrey perimeter(Marraffa1989) [165]	0.64	0.64

Capítulo 11

Conclusiones generales y trabajo futuro

Índice

11.1. Introducción	153
11.2. Conclusiones generales	153
11.3. Trabajo futuro	154

11.1. Introducción

En este capítulo se realiza un resumen de las conclusiones y aportaciones alcanzadas a lo largo de esta tesis. Además, se describen varias líneas posibles de trabajo futuro que pueden derivarse de la misma.

A pesar de haberse realizado en el capítulo 10 una comparación entre los diferentes métodos de análisis propuestos en esta tesis, la meta inicial no ha sido el comparar cada una de las técnicas, sino más bien ofrecer cada una de éstas como posibles alternativas diferentes y complementarias en el diagnóstico del glaucoma basado en el estudio de los registros de mfERG.

Es muy importante tener en cuenta que a pesar de que siempre se han intentado obtener cifras precisas de sensibilidad y especificidad, siempre hemos estado comparando con la técnica HVF como *gold standard*. Esto significa que nunca podremos saber hasta qué grado de precisión hemos llegado, al ser HVF una técnica intrínsecamente subjetiva.

11.2. Conclusiones generales

Los métodos actuales de diagnóstico de glaucoma basados en electroretinografía multifocal (mfERG), miden principalmente amplitudes y latencias en los registros y esto no resulta suficiente para obtener diagnósticos fiables. Además, el trabajo descrito en esta tesis demuestra que la posición ocupada por cada uno de los sectores en la retina es un factor fundamental que afecta la morfología de la señal y que siempre debería ser tenido en cuenta. Pasamos a resumir las cuatro técnicas de análisis aplicadas al estudio de estos registros que han sido aportadas en esta tesis:

- En el capítulo 6 se ha presentado un método que hemos llamado *análisis morfológico avanzado*. Está basado en la realización de un completo estudio morfológico de las señales mfERG a través de 13 parámetros que miden amplitudes y latencias, absolutas y relativas, y su clasificación mediante una red neuronal. El estudio realizado en este capítulo demuestra que la posición ocupada por cada sector en la retina es un factor que siempre debe ser tenido en cuenta cuando se analicen las señales mfERG. Así, en sectores distantes al nervio óptico se incrementan las latencias y las amplitudes se ven reducidas, siendo este último efecto más pronunciado en la onda P2.
- Se ha demostrado que la aplicación de la *transformada wavelet discreta* tiene la habilidad de detectar de forma objetiva cambios en los pacientes con glaucoma y obtener ciertos marcadores del mismo en la aproximación A2 y en el detalle D4 de la DWT. Resulta interesante señalar, no obstante, que no existe ninguna dependencia entre los valores de los parámetros de los marcadores identificados aquí y la posición topográfica que cada segmento ocupa en la retina.
- Otro método alternativo aportado para la extracción de marcadores de glaucoma en los registros mfERG, se basa en el *análisis con paquetes wavelet*. En este caso, aunque el análisis es similar al DWT, los marcadores que se obtienen son claramente

diferentes a los obtenidos mediante DWT. Así, aplicando la transformación directa y luego inversa mediante paquetes wavelet a los registros mfERG, se ha obtenido un marcador basado en la pendiente de la línea base de ciertos potenciales oscilatorios existentes en las señales reconstruidas desde el tercer paquete wavelet, contenido en el cuarto nivel de descomposición (ADAA4) y en el intervalo de 60–80 ms. Este marcador comprende una serie de potenciales oscilatorios con una línea basal de pendiente negativa en el caso de registros glaucomatosos, y de pendiente positiva para el caso de registros sanos.

- Una cuarta alternativa aportada en esta tesis es el *análisis del mfERG mediante la transformada wavelet continua y clasificación de los coeficientes con redes neuronales*. En este caso, se analiza la componente inducida de los registros mediante la transformada wavelet continua y los coeficientes resultantes sirven como vectores de entrada a una red neuronal de base radial para su clasificación. De nuevo, se trata de una combinación de técnicas hasta ahora no usadas en este campo de aplicación.

En el capítulo 10 se ha realizado un estudio comparativo de los cuatro métodos propuestos, utilizando una colección de registros común a todos ellos. La sensibilidad y especificidad obtenidas con todos los métodos son comparables a las obtenidas con otra instrumentación de última generación más costosa diseñada específicamente para el diagnóstico del glaucoma.

11.3. Trabajo futuro

Hay muchos aspectos que podrían explorarse en algún futuro proyecto relacionado con esta tesis. Pasamos a listar algunos de ellos:

- Crear una nueva *wavelet* específica para mfERG y explorar la búsqueda de marcadores de glaucoma y de otras enfermedades oftalmológicas con las técnicas aquí propuestas, o con otras nuevas.
- Debe llevarse a cabo un estudio longitudinal sobre los sujetos que han intervenido para las bases de datos y poder verificar la reproducibilidad de este método, así como para descartar o no los casos de falsos positivos y negativos.
- Crear una BBDD pública con una amplia colección de registros sanos y glaucomatosos clasificados de forma precisa en función de su nivel de pérdidas en HVF, ubicación topográfica en la retina, PIO, edad del sujeto, etc. En una investigación futura se ampliará la base de datos, para incluir grupos de pacientes en diferentes estadios del comienzo de la enfermedad.
- Se hace imprescindible establecer una correspondencia más precisa de sectores entre las campimetrías HVF y mfERG, si queremos usar la primera como *gold standard* a la hora de crear tablas de contingencia como reporte de resultados.
- Aplicar las diferentes técnicas aquí desarrolladas al caso de potenciales evocados visuales multifocales (mfVEP), al tener esta técnica mayor potencial que la mfERG.

- Posibilidad de plantear un diseño completo de un equipo de mfERG para uso clínico y comercial que incluya las técnicas aquí propuestas, evitando así tener que pagar altos costes por un equipo de los pocos existentes actualmente en el mercado que, por otra parte, son modelos con funciones fijadas por el fabricante.
- Aunque el paradigma de estimulación utilizado en esta tesis está especialmente adaptado para evocar mayor respuesta de las células ganglionares (fuertemente implicadas en el proceso del glaucoma), sería aconsejable obtener el kernel de segundo orden (k_2) en nuevos registros y extrapolar todos estos tipos de análisis al mismo. Esto es interesante debido a que el k_2 representa una respuesta no lineal que se genera en las capas más internas de la retina involucradas en el glaucoma.
- Experimentar nuevos paradigmas de estimulación que evoquen una mayor respuesta de las capas internas de la retina. Como punto de partida, se podría comenzar variando tanto el número de flashes globales entre cada paso de secuencia-m, como la frecuencia de cuadro del monitor.

Bibliografía

- [1] D. B. Henson and E. J. Morris. Effect of uncorrected refractive errors upon central visual field testing. *Ophthalmic Physiol Opt*, 13(4):339–343, Oct 1993.
- [2] M Greve and I A Chisholm. Comparison of the oculokinetic perimetry glaucoma screener with two types of visual field analyser. *Can J Ophthalmol*, 28(5):201–206, Aug 1993.
- [3] Michael Wall. What’s new in perimetry. *J Neuroophthalmol*, 24(1):46–55, Mar 2004.
- [4] Graham E. Holder, Mitchell G. Brigell, Marko Hawlina, Thomas Meigen, Vaegan, Michael Bach, and International Society for Clinical Electrophysiology of Vision . Iscev standard for clinical pattern electroretinography–2007 update. *Doc Ophthalmol*, 114(3):111–116, May 2007.
- [5] G. E. Holder. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog Retin Eye Res*, 20(4):531–561, Jul 2001.
- [6] G. E. Holder. Electrophysiological assessment of optic nerve disease. *Eye (Lond)*, 18(11):1133–1143, Nov 2004.
- [7] Erich E. Sutter. The fast m-transform: A fast computation of cross-correlations with binary m-sequences. *SIAM J. Comput.*, 20(4):686–694, 1991.
- [8] E. E. Sutter and D. Tran. The field topography of ERG components in man–i. the photopic luminance response. *Vision Res*, 32(3):433–446, Mar 1992.
- [9] S. J. Fricker and J. J. Sanders. A new method of cone electroretinography: the rapid random flash response. *Invest Ophthalmol*, 14(2):131–137, Feb 1975.
- [10] R. Srebro and W. W. Wright. Visually evoked potentials to pseudorandom binary sequence stimulation. Preliminary clinical trails. *Arch. Ophthalmol.*, 98(2):296–298, Feb 1980.
- [11] E. E. Sutter. Imaging visual function with the multifocal m-sequence technique. *Vision Res*, 41(10-11):1241–1255, 2001.
- [12] Donald C. Hood, Michael Bach, Mitchell Brigell, David Keating, Mineo Kondo, Jonathan S. Lyons, Michael F. Marmor, Daphne L. McCulloch, Anja M. Palmowski-Wolfe, and International Society For Clinical Electrophysiology of Vision . Iscev standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol*, 124(1):1–13, Feb 2012.

- [13] Donald C. Hood, Jeffrey G. Odel, Candice S. Chen, and Bryan J. Winn. The multifocal electroretinogram. *J Neuroophthalmol*, 23(3):225–235, Sep 2003.
- [14] D. C. Hood. Assessing retinal function with the multifocal technique. *Prog Retin Eye Res*, 19(5):607–646, Sep 2000.
- [15] C. A. Curcio, K. R. Sloan, R. E. Kalina, and A. E. Hendrickson. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol*, 292(4):497–523, Feb 1990.
- [16] Y. Han, MA Bearse, Jr, M. E. Schneck, S. Barez, C. Jacobsen, and A. J. Adams. Towards optimal filtering of "standard" multifocal electroretinogram (mfERG) recordings: findings in normal and diabetic subjects. *Br J Ophthalmol*, 88(4):543–550, Apr 2004.
- [17] S. Wu and E. E. Sutter. A topographic study of oscillatory potentials in man. *Vis Neurosci*, 12(6):1013–1025, 1995.
- [18] M. A. Bearse, E. E. Sutter, D. Sim, and R. Stamper. Glaucomatous dysfunction revealed in higher order components of the electroretinogram. *Vision Science and Its Applications, OSA Technical Digest Series*, 1:104–107, 1996. Optical Society of America, Washington, DC.
- [19] D. C. Hood, W. Seiple, K. Holopigian, and V. Greenstein. A comparison of the components of the multifocal and full-field ERGs. *Vis Neurosci*, 14(3):533–544, 1997.
- [20] D. Keating, S. Parks, and A. Evans. Technical aspects of multifocal ERG recording. *Doc Ophthalmol*, 100(2-3):77–98, 2000.
- [21] E. E. Sutter and MA Bearse, Jr. The optic nerve head component of the human ERG. *Vision Res*, 39(3):419–436, Feb 1999.
- [22] M. Horiguchi, S. Suzuki, M. Kondo, A. Tanikawa, and Y. Miyake. Effect of glutamate analogues and inhibitory neurotransmitters on the electroretinograms elicited by random sequence stimuli in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39(11):2171–2176, Oct 1998.
- [23] E. Sutter. The interpretation of multifocal binary kernels. *Doc Ophthalmol*, 100(2-3):49–75, 2000.
- [24] D. Keating and S. Parks. *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*, chapter Multifocal Techniques. Heckenlively JR, Arden GB, Nusinowitz S, Holder GE, Bach M, editors. MIT Press, 2006.
- [25] J. M. Ireland, D. Keating, S. G. Hoggar, and S. Parks. Identification of appropriate primitive polynomials to avoid cross-contamination in multifocal electroretinogram responses. *Med Biol Eng Comput*, 40(4):471–478, Jul 2002.
- [26] N. Al-Yousuf, S. Parks, B. Dhillon, and D. Keating. Acute zonal occult outer retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 84(1):118–119, Jan 2000.

- [27] H. L. Chan and B. Brown. Multifocal ERG changes in glaucoma. *Ophthalmic Physiol Opt*, 19(4):306–316, Jul 1999.
- [28] H. H. Chan and B. Brown. Pilot study of the multifocal electroretinogram in ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*, 84(10):1147–1153, Oct 2000.
- [29] Anja M. Palmowski and Klaus W. Ruprecht. Follow up in open angle glaucoma. A comparison of static perimetry and the fast stimulation mfERG. Multifocal ERG follow up in open angle glaucoma. *Doc Ophthalmol*, 108(1):55–60, Jan 2004.
- [30] Patrick H W. Chu, Henry H L. Chan, Yiu-fai Ng, Brian Brown, Andrew W. Siu, Brady A. Beale, Brian C. Gilger, and Fulton Wong. Porcine global flash multifocal electroretinogram: possible mechanisms for the glaucomatous changes in contrast response function. *Vision Res*, 48(16):1726–1734, Jul 2008.
- [31] Anja M. Palmowski-Wolfe, Margarita G. Todorova, Selim Orguel, Josef Flammer, and Mitchell Brigell. The 'two global flash' mfERG in high and normal tension primary open-angle glaucoma. *Doc Ophthalmol*, 114(1):9–19, Jan 2007.
- [32] Dorit Raz, Ido Perlman, Christine L. Percicot, George N. Lambrou, and Ron Ofri. Functional damage to inner and outer retinal cells in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44(8):3675–3684, Aug 2003.
- [33] Erich E. Sutter, Yoshiaki Shimada, Yong Li, and Marcus Jr. Mapping inner retinal function through enhancement of adaptive components in the M-ERG. In *Vision Science and its Applications*, page FD1. Optical Society of America, 1999.
- [34] Jennifer C. Chen, Brian Brown, and Katrina L. Schmid. Retinal adaptation responses revealed by global flash multifocal electroretinogram are dependent on the degree of myopic refractive error. *Vision Res*, 46(20):3413–3421, Oct 2006.
- [35] Brad Fortune, Marcus A Bearse, Jr, George A. Cioffi, and Chris A. Johnson. Selective loss of an oscillatory component from temporal retinal multifocal ERG responses in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43(8):2638–2647, Aug 2002.
- [36] A. M. Palmowski, R. Allgayer, B. Heinemann-Vernaleken, and K. W. Ruprecht. Multifocal electroretinogram with a multiframe stimulation technique in open-angle glaucoma. *Ophthalmic Res*, 34(2):83–89, 2002.
- [37] Patrick H W. Chu, Henry H L. Chan, and Brian Brown. Glaucoma detection is facilitated by luminance modulation of the global flash multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47(3):929–937, Mar 2006.
- [38] Yoshiaki Shimada, Marcus A Bearse, Jr, and Erich E. Sutter. Multifocal electroretinograms combined with periodic flashes: direct responses and induced components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 243(2):132–141, Feb 2005.
- [39] E. E. Sutter and M. A. Bearse. The retinal topography of local and lateral gain control mechanisms. *Vision Science and Its Applications, OSA Technical Digest Series*, 1:20–23, 1998. Optical Society of America, Washington, DC.

- [40] E. E. Sutter, M. A. Bearse, Y. Shimada, and Y. Li. A multifocal ERG protocol for testing retinal ganglion cell function [ARVO Abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(4):S15. Abstract nr 79.
- [41] Y. Shimada, Y. Li, MA Bearse, Jr, E. E. Sutter, and W. Fung. Assessment of early retinal changes in diabetes using a new multifocal ERG protocol. *Br J Ophthalmol*, 85(4):414–419, Apr 2001.
- [42] D. C. Hood, W. Seiple, K. Holopigian, and V. Greenstein. A comparison of the components of the multi-focal and full-field ERGs. *Vis Neurosci*, 314:533–544, 1997.
- [43] Nalini V. Rangaswamy, Donald C. Hood, and Laura J. Frishman. Regional variations in local contributions to the primate photopic flash ERG: revealed using the slow-sequence mfERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44(7):3233–3247, Jul 2003.
- [44] Nalini V. Rangaswamy, Wei Zhou, Ronald S. Harwerth, and Laura J. Frishman. Effect of experimental glaucoma in primates on oscillatory potentials of the slow-sequence mfERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47(2):753–767, Feb 2006.
- [45] Wei Zhou, Nalini Rangaswamy, Periklis Ktonas, and Laura J. Frishman. Oscillatory potentials of the slow-sequence multifocal ERG in primates extracted using the Matching Pursuit method. *Vision Res*, 47(15):2021–2036, Jul 2007.
- [46] E. E. Sutter and M. A. Bearse. Extraction of a ganglion cell component from the corneal response. *Vision Science and Its Applications, OSA Technical Digest Series*, 1:310–313, 1995. Optical Society of America, Washington, DC.
- [47] M. A. Bearse, E. E. Sutter, and A. M. Palmowski. New developments toward a clinical test of retinal ganglion cell function. *Vision Science and Its Applications, OSA Technical Digest Series*, 1:571–576, 1997. Optical Society of America, Washington, DC.
- [48] M. A. Bearse, E. E. Sutter, and A. M. Palmowski. Luminance-dependent enhancement of ganglion cell contributions to the human multifocal ERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38:S959, 1997.
- [49] D. C. Hood, L. J. Frishman, S. Viswanathan, J. G. Robson, and J. Ahmed. Evidence for a ganglion cell contribution to the primate electroretinogram (ERG): effects of TTX on the multifocal ERG in macaque. *Vis Neurosci*, 16(3):411–416, 1999.
- [50] D. C. Hood, MA Bearse, Jr, E. E. Sutter, S. Viswanathan, and L. J. Frishman. The optic nerve head component of the monkey’s (*Macaca mulatta*) multifocal electroretinogram (mERG). *Vision Res*, 41(16):2029–2041, Jul 2001.
- [51] M. A. Bearse, D. Sim, E. E. Sutter, R. Stamper, and M. Lieberman. Application of the multi-focal ERG to glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37(3):S511, 1996.
- [52] Y. Miyake, N. Shiroyama, M. Horiguchi, and I. Ota. Asymmetry of focal ERG in human macular region. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 30(8):1743–1749, Aug 1989.
- [53] Y. Miyake. Macular oscillatory potentials in humans. Macular OPs. *Doc Ophthalmol*, 75(2):111–124, Sep 1990.

- [54] Donald C. Hood, Laura J. Frishman, Shannon Saszik, and Suresh Viswanathan. Retinal origins of the primate multifocal ERG: implications for the human response. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43(5):1673–1685, May 2002.
- [55] M. Yoshii, K. Yanashima, H. Wada, F. Sakemi, T. Enoki, and S. Okisaka. Analysis of second-order kernel response components of multifocal electroretinograms elicited from normal subjects. *Jpn J Ophthalmol*, 45(3):247–251, 2001.
- [56] K. Anzai, K. Mori, M. Ota, K. Murayama, and S. Yoneya. Aging of macular function as seen in multifocal electroretinograms. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 102(1):49–53, Jan 1998.
- [57] Brad Fortune and Chris A. Johnson. Decline of photopic multifocal electroretinogram responses with age is due primarily to preretinal optical factors. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*, 19(1):173–184, Jan 2002.
- [58] Christina Gerth, Susan M. Garcia, Lei Ma, John L. Keltner, and John S. Werner. Multifocal electroretinogram: age-related changes for different luminance levels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 240(3):202–208, Mar 2002.
- [59] Christina Gerth, Erich E. Sutter, and John S. Werner. mfERG response dynamics of the aging retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44(10):4443–4450, Oct 2003.
- [60] Gregory R. Jackson, JulioDeLeon Ortega, Christopher Girkin, Carol E. Rosenstiel, and Cynthia Owsley. Aging-related changes in the multifocal electroretinogram. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*, 19(1):185–189, Jan 2002.
- [61] N. Mohidin, M. K. Yap, and R. J. Jacobs. Influence of age on the multifocal electroretinography. *Ophthalmic Physiol Opt*, 19(6):481–488, Nov 1999.
- [62] T. Nabeshima. The effects of aging on the multifocal electroretinogram. *Jpn J Ophthalmol*, 45(1):114–115, Jan 2001.
- [63] T. Nabeshima. The effects of aging on the multifocal electroretinogram. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 104(8):547–554, Aug 2000.
- [64] Takashi Nabeshima, Yutaka Tazawa, Mariko Mita, and Marie Sano. Effects of aging on the first and second-order kernels of multifocal electroretinogram. *Jpn J Ophthalmol*, 46(3):261–269, 2002.
- [65] William Seiple, Thasarat S. Vajaranant, Janet P. Szlyk, Colleen Clemens, Karen Holopigian, Jennifer Paliga, David Badawi, and Ronald E. Carr. Multifocal electroretinography as a function of age: the importance of normative values for older adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44(4):1783–1792, Apr 2003.
- [66] W-K. Tam, H. Chan, B. Brown, K-W. Leung, V. Woo, and M. Yap. Aging and mfERG topography. *Eye (Lond)*, 20(1):18–24, Jan 2006.
- [67] Radouil T. Tzekov, Christina Gerth, and John S. Werner. Senescence of human multifocal electroretinogram components: a localized approach. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 242(7):549–560, Jul 2004.

- [68] A. M. Palmowski, E. E. Sutter, MA Bearse, Jr, and W. Fung. Multifocal electroretinogram (MF-ERG) in diagnosis of macular changes. Example: senile macular degeneration. *Ophthalmologe*, 96(3):166–173, Mar 1999.
- [69] Wing-Kin Tam, Henry Chan, Brian Brown, Kam-Wah Leung, Victor Woo, and Maurice Yap. Comparing the multifocal electroretinogram topography before and after cataract surgery. *Curr Eye Res*, 30(7):593–599, Jul 2005.
- [70] W-K. Tam, H. Chan, B. Brown, and M. Yap. Effects of different degrees of cataract on the multifocal electroretinogram. *Eye (Lond)*, 18(7):691–696, Jul 2004.
- [71] Ursula V. Wördehoff, Anja M. Palmowski, Bernhild Heinemann-Vernaleken, Reiner Allgayer, and Klaus W. Ruprecht. Influence of cataract on the multifocal ERG recording—a pre- and postoperative comparison. *Doc Ophthalmol*, 108(1):67–75, Jan 2004.
- [72] M. Yoshii, K. Yanashima, T. Wakaguri, F. Sakemi, Y. Kikuchi, S. Suzuki, and S. Okisaka. A basic investigation of multifocal electroretinogram: reproducibility and effect of luminance. *Jpn J Ophthalmol*, 44(2):122–127, 2000.
- [73] H. L. Chan and N. Mohidin. Variation of multifocal electroretinogram with axial length. *Ophthalmic Physiol Opt*, 23(2):133–140, Mar 2003.
- [74] Jennifer C. Chen, Brian Brown, and Katrina L. Schmid. Slow flash multifocal electroretinogram in myopia. *Vision Res*, 46(18):2869–2876, Sep 2006.
- [75] H. Kawabata and E. Adachi-Usami. Multifocal electroretinogram in myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38(13):2844–2851, Dec 1997.
- [76] Timothy Y Y. Lai, Wai-Man Chan, Ricky Y K. Lai, Jasmine W S. Ngai, Haitao Li, and Dennis S C. Lam. The clinical applications of multifocal electroretinography: a systematic review. *Surv Ophthalmol*, 52(1):61–96, 2007.
- [77] MA Bearse, Jr and E. E. Sutter. Imaging localized retinal dysfunction with the multifocal electroretinogram. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*, 13(3):634–640, Mar 1996.
- [78] Beatrix Feigl, Brian Brown, Jan Lovie-Kitchin, and Peter Swann. Adaptation responses in early age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46(12):4722–4727, Dec 2005.
- [79] B. Feigl, B. Brown, J. Lovie-Kitchin, and P. Swann. Monitoring retinal function in early age-related maculopathy: visual performance after 1 year. *Eye (Lond)*, 19(11):1169–1177, Nov 2005.
- [80] Beatrix Feigl, Brian Brown, Jan Lovie-Kitchin, and Peter Swann. Cone-mediated multifocal electroretinogram in early age-related maculopathy and its relationships with subjective macular function tests. *Curr Eye Res*, 29(4-5):327–336, 2004.

- [81] B. Heinemann-Vernaleken, A. M. Palmowski, R. Allgayer, and K. W. Ruprecht. Comparison of different high resolution multifocal electroretinogram recordings in patients with age-related maculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 239(8):556–561, Aug 2001.
- [82] S. Huang, D. Wu, F. Jiang, J. Ma, L. Wu, J. Liang, and G. Luo. The multifocal electroretinogram in age-related maculopathies. *Doc Ophthalmol*, 101(2):115–124, Sep 2000.
- [83] J. Li, M. O. Tso, and T. T. Lam. Reduced amplitude and delayed latency in foveal response of multifocal electroretinogram in early age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 85(3):287–290, Mar 2001.
- [84] B. Sadowski, C. Kriegbaum, and E. Apfelstedt-Sylla. Tamoxifen side effects, age-related macular degeneration (AMD) or cancer associated retinopathy (CAR)? *Eur J Ophthalmol*, 11(3):309–312, 2001.
- [85] B. Fortune, M. E. Schneck, and A. J. Adams. Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40(11):2638–2651, Oct 1999.
- [86] V. C. Greenstein, K. Holopigian, D. C. Hood, W. Seiple, and R. E. Carr. The nature and extent of retinal dysfunction associated with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41(11):3643–3654, Oct 2000.
- [87] Ying Han, Anthony J. Adams, Marcus A Bearse, Jr, and Marilyn E. Schneck. Multifocal electroretinogram and short-wavelength automated perimetry measures in diabetic eyes with little or no retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 122(12):1809–1815, Dec 2004.
- [88] A. M. Palmowski, E. E. Sutter, MA Bearse, Jr, and W. Fung. Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38(12):2586–2596, Nov 1997.
- [89] Maria Tyrberg, Vesna Ponjavic, and Monica Lövestam-Adrian. Multifocal electroretinography (mfERG) in insulin dependent diabetics with and without clinically apparent retinopathy. *Doc Ophthalmol*, 110(2-3):137–143, 2005.
- [90] Minzhong Yu, Xin Zhang, Xingwu Zhong, Qiang Yu, Futian Jiang, Juanmei Ma, and Dezheng Wu. Multifocal electroretinograms in the early stages of diabetic retinopathy. *Chin Med J (Engl)*, 115(4):563–566, Apr 2002.
- [91] Ying Han, Marcus A Bearse, Jr, Marilyn E. Schneck, Shirin Barez, Carl H. Jacobsen, and Anthony J. Adams. Multifocal electroretinogram delays predict sites of subsequent diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45(3):948–954, Mar 2004.
- [92] Ying Han, Marilyn E. Schneck, Marcus A Bearse, Jr, Shirin Barez, Carl H. Jacobsen, Nicholas P. Jewell, and Anthony J. Adams. Formulation and evaluation of a predictive model to identify the sites of future diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45(11):4106–4112, Nov 2004.

- [93] H. L. Chan and B. Brown. Investigation of retinitis pigmentosa using the multifocal electroretinogram. *Ophthalmic Physiol Opt*, 18(4):335–350, Jul 1998.
- [94] Lotta Gränse, Vesna Ponjavic, and Sten Andréasson. Full-field ERG, multifocal ERG and multifocal VEP in patients with retinitis pigmentosa and residual central visual fields. *Acta Ophthalmol Scand*, 82(6):701–706, Dec 2004.
- [95] K. Holopigian, W. Seiple, V. C. Greenstein, D. C. Hood, and R. E. Carr. Local cone and rod system function in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42(3):779–788, Mar 2001.
- [96] D. C. Hood, K. Holopigian, V. Greenstein, W. Seiple, J. Li, E. E. Sutter, and R. E. Carr. Assessment of local retinal function in patients with retinitis pigmentosa using the multi-focal ERG technique. *Vision Res*, 38(1):163–179, Jan 1998.
- [97] M. Seeliger, U. Kretschmann, E. Apfelstedt-Sylla, K. Rütther, and E. Zrenner. Multifocal electroretinography in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*, 125(2):214–226, Feb 1998.
- [98] H. A. Quigley. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol*, 80(5):389–393, May 1996.
- [99] G. K. Krieglstein. Blindness caused by glaucoma. *Ophthalmologe*, 90(6):554–556, Dec 1993.
- [100] R. W. Beck, T. J. Bergstrom, and P. R. Lichter. A clinical comparison of visual field testing with a new automated perimeter, the Humphrey Field Analyzer, and the Goldmann perimeter. *Ophthalmology*, 92(1):77–82, Jan 1985.
- [101] Henry Ho-Lung Chan. Detection of glaucomatous damage using multifocal ERG. *Clin Exp Optom*, 88(6):410–414, Nov 2005.
- [102] B. Fortune, C. A. Johnson, and G. A. Cioffi. The topographic relationship between multifocal electroretinographic and behavioral perimetric measures of function in glaucoma. *Optom Vis Sci*, 78(4):206–214, Apr 2001.
- [103] S. Hasegawa, M. Takagi, T. Usui, R. Takada, and H. Abe. Waveform changes of the first-order multifocal electroretinogram in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41(6):1597–1603, May 2000.
- [104] D. C. Hood, V. C. Greenstein, K. Holopigian, R. Bauer, B. Firoz, J. M. Liebmann, J. G. Odel, and R. Ritch. An attempt to detect glaucomatous damage to the inner retina with the multifocal ERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41(6):1570–1579, May 2000.
- [105] A. M. Palmowski, R. Allgayer, and B. Heinemann-Vemaleken. The multifocal ERG in open angle glaucoma—a comparison of high and low contrast recordings in high- and low-tension open angle glaucoma. *Doc Ophthalmol*, 101(1):35–49, Jul 2000.
- [106] Fumito Sakemi, Masaru Yoshii, and Shigekuni Okisaka. Multifocal electroretinograms in early primary open-angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*, 46(4):443–450, 2002.

- [107] I. M. Velten, F. K. Horn, and M. Korth. Multifocal ERG with 30 Hz flicker stimulation in glaucoma patients and normal probands. *Ophthalmologe*, 99(6):432–437, Jun 2002.
- [108] Phamornsak Thienprasiddhi, Vivienne C. Greenstein, Candice S. Chen, Jeffrey M. Liebmann, Robert Ritch, and Donald C. Hood. Multifocal visual evoked potential responses in glaucoma patients with unilateral hemifield defects. *Am J Ophthalmol*, 136(1):34–40, Jul 2003.
- [109] S. Stiefelmeyer, A. S. Neubauer, T. Berninger, G. B. Arden, and G. Rudolph. The multifocal pattern electroretinogram in glaucoma. *Vision Res*, 44(1):103–112, 2004.
- [110] Ken-Ichi Murai, Yutaka Tazawa, Masaki Kobayashi, and Akira Hayasaka. Amplitude of the s-wave of multifocal electroretinograms can indicate local retinal sensitivity in glaucomatous eyes. *Jpn J Ophthalmol*, 48(3):215–221, 2004.
- [111] Donald C. Hood. Objective measurement of visual function in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*, 14(2):78–82, Apr 2003.
- [112] D. C. Hood, V. Greenstein, L. Frishman, K. Holopigian, S. Viswanathan, W. Seiple, J. Ahmed, and J. G. Robson. Identifying inner retinal contributions to the human multifocal ERG. *Vision Res*, 39(13):2285–2291, Jun 1999.
- [113] Masaki Kobayashi, Yutaka Tazawa, Marie Haga-Sano, Takashi Nabeshima, and Ken-Ichi Murai. Changes in the s-wave of multifocal electroretinograms in eyes with primary open-angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*, 48(3):208–214, 2004.
- [114] D. GABOR. Acoustical quanta and the theory of hearing. *Nature*, 159(4044):591–594, May 1947.
- [115] Stéphane Mallat. A theory for multiresolution signal decomposition: The wavelet representation. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, 11(7):674–693, 1989.
- [116] I. Daubechies. *Ten Lectures on Wavelets*. Cbms-Nsf Regional Conference Series in Applied Mathematics. Society for Industrial and Applied Mathematics, 1992.
- [117] Gilbert Strang and Truong Q. Nguyen. *Wavelets and filter banks*. Wellesley-Cambridge Press, 1997.
- [118] S. Mallat. *A Wavelet Tour of Signal Processing*. Wavelet Analysis and Its Applications Series. Academic Press, 1999.
- [119] Martin Vetterli and Cormac Herley. Wavelets and filter banks: theory and design. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 40(9):2207–2232, 1992.
- [120] M. Vetterli and J. Kovačević. *Wavelets and Subband Coding*. Prentice Hall Signal Processing Series. Prentice Hall PTR, 1995.
- [121] B.B. Hubbard. *The world according to wavelets: the story of a mathematical technique in the making*. Ak Peters Series. A.K. Peters, 1998.

- [122] E. Hernandez and G. Weiss. *A First Course on Wavelets*. Studies in Advanced Mathematics. Taylor & Francis, 1996.
- [123] Gerald Kaiser. *A Friendly Guide to Wavelets*. Birkhäuser, 1994.
- [124] Mladen Victor Wickerhauser. *Adapted Wavelet Analysis from Theory to Software*. Ak Peters Series. A.K. Peters, 1994.
- [125] C.K. Chui. *An Introduction to Wavelets*. Wavelet Analysis and Its Applications. Academic Press, 1992.
- [126] C.S. Burrus, R.A. Gopinath, and H. Guo. *Introduction to wavelets and wavelet transforms: a primer*. Prentice Hall, 1998.
- [127] P.P. Vaidyanathan. *Multirate systems and filter banks*. Prentice-Hall signal processing series. Prentice Hall, 1993.
- [128] P.S. Addison. *The Illustrated Wavelet Transform Handbook: Introductory Theory and Applications in Science, Engineering, Medicine and Finance*. Taylor & Francis, 2002.
- [129] Y. Meyer and D.H. Salinger. *Wavelets and Operators*:. Number v. 1 in Cambridge Studies in Advanced Mathematics. Cambridge University Press, 1993.
- [130] S. Haykin. *Neural Networks: A Comprehensive Foundation*. Prentice Hall, 1999.
- [131] P.I. Viñuela and I.M.G. León. *Redes de neuronas artificiales: Un enfoque práctico*. Pearson Educación, 2004.
- [132] Guang-Bin Huang and Chee-Kheong Siew. Extreme learning machine: RBF network case. In *Proc. ICARCV 2004 8th Control, Automation, Robotics and Vision Conf*, volume 2, pages 1029–1036, 2004.
- [133] Shin'ichi Tamura and Masahiko Tateishi. Capabilities of a four-layered feedforward neural network: four layers versus three. *IEEE Trans. Neural Netw. Learning Syst.*, 8(2):251–255, 1997.
- [134] Guang-Bin Huang. Learning capability and storage capacity of two-hidden-layer feedforward networks. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 14(2):274–281, 2003.
- [135] Guang-Bin Huang, Qin-Yu Zhu, and Chee-Kheong Siew. Extreme learning machine: Theory and applications. *Neurocomputing*, 70:489–501, 2006.
- [136] Peter L. Bartlett. The sample complexity of pattern classification with neural networks: The size of the weights is more important than the size of the network. *IEEE Transactions on Information Theory*, 44(2):525–536, 1998.
- [137] D. Serre. *Matrices: Theory and Applications*. Graduate Texts in Mathematics. Springer, 2002.
- [138] C Rao. *Generalized inverse of matrices and its applications*. Wiley, New York, 1971.

- [139] M. Bland. *An Introduction to Medical Statistics*. Oxford Medical Publications. Oxford University Press, USA, 2000.
- [140] A. Agresti. *Categorical Data Analysis*. Wiley Series in Probability and Statistics. John Wiley & Sons, 2012.
- [141] D.G. Altman. *Practical Statistics for Medical Research, Second Edition*. Monographs on Statistics and Applied Probability. Taylor & Francis, 2010.
- [142] WMA Declaration of Helsinki—Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.
- [143] Michael H. Goldbaum, Irina Falkenstein, Igor Kozak, Jiucang Hao, Dirk-Uwe Bartsch, Terrance Sejnowski, and William R. Freeman. Analysis with support vector machine shows HIV-positive subjects without infectious retinitis have mfERG deficiencies compared to normal eyes. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 106:196–204; discussion 204–5, 2008.
- [144] Shan-Wen Zhang, De-Shuang Huang, and Shu-Lin Wang. A method of tumor classification based on wavelet packet transforms and neighborhood rough set. *Comput Biol Med*, 40(4):430–437, Apr 2010.
- [145] V. J. Samar, A. Bopardikar, R. Rao, and K. Swartz. Wavelet analysis of neuroelectric waveforms: a conceptual tutorial. *Brain Lang*, 66(1):7–60, Jan 1999.
- [146] C. Garcia and G. Tziritas. Face detection using quantized skin color regions merging and wavelet packet analysis. *IEEE Transactions on multimedia*, 1(3):264–277, 1999.
- [147] M. Misiti, Y. Misiti, G. Oppenheim, and J. M. Poggi. Wavelet toolbox. The Mathworks, Inc, 1997.
- [148] Patrick H W. Chu, Henry H L. Chan, and Brian Brown. Luminance-modulated adaptation of global flash mfERG: fellow eye losses in asymmetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48(6):2626–2633, Jun 2007.
- [149] Brad Fortune, Lin Wang, Bang V. Bui, Grant Cull, Jin Dong, and George A. Cioffi. Local ganglion cell contributions to the macaque electroretinogram revealed by experimental nerve fiber layer bundle defect. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44(10):4567–4579, Oct 2003.
- [150] M. S. Kook, K. Sung, S. Kim, R. Park, and W. Kang. Study of retinal nerve fibre layer thickness in eyes with high tension glaucoma and hemifield defect. *Br J Ophthalmol*, 85(10):1167–1170, Oct 2001.
- [151] L. L. Wu, Y. Suzuki, S. Kunimatsu, M. Araie, A. Iwase, and G. Tomita. Frequency doubling technology and confocal scanning ophthalmoscopic optic disc analysis in open-angle glaucoma with hemifield defect. *Journal of Glaucoma*, 10:256–260, 2001.
- [152] Maria F. Delgado, Ngoc T A. Nguyen, Terry A. Cox, Kuldev Singh, David A. Lee, David K. Dueker, Robert D. Fechtner, Mark S. Juzych, Shan C. Lin, Peter A.

- Netland, Scott A. Pastor, Joel S. Schuman, John R. Samples, and American Academy of Ophthalmology. Ophthalmic Technology Assessment Committee 2001-2002 Glaucoma Panel . Automated perimetry: a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology*, 109(12):2362–2374, Dec 2002.
- [153] Andreas U. Bayer and Carl Erb. Short wavelength automated perimetry, frequency doubling technology perimetry, and pattern electroretinography for prediction of progressive glaucomatous standard visual field defects. *Ophthalmology*, 109(5):1009–1017, May 2002.
- [154] N. D. Kelley, R. M. Osgood, J. T. Bialasiewicz, and A. Jakubowski. Using time-frequency and wavelet analysis to assess turbulence/rotor interactions. ASME Wind Energy Symposium, 2000.
- [155] Neural network toolboxTM User’s guide. The Mathworks, Inc.
- [156] J. J. Khong, P. N. Dimitrov, J. Rait, and C. A. McCarty. Can the specificity of the FDT for glaucoma be improved by confirming abnormal results? *J Glaucoma*, 10(3):199–202, Jun 2001.
- [157] L. M. Zangwill, C. Bowd, C. C. Berry, J. Williams, E. Z. Blumenthal, C. A. Sánchez-Galeana, C. Vasile, and R. N. Weinreb. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. *Arch Ophthalmol*, 119(7):985–993, Jul 2001.
- [158] Patrick H W. Chu, Yiu-Fai Ng, Patrick W K. Ting, Jenny C Y. Lung, Wing-Cheung Ho, Kwok-Fai So, Chi-Ho To, and Henry H L. Chan. Effect of inner retinal dysfunction on slow double-stimulation multifocal electroretinogram. *Br J Ophthalmol*, 95(11):1597–1602, Nov 2011.
- [159] Anja M. Palmowski-Wolfe, Reiner J. Allgayer, Bernhild Vernaleken, Andy Schötzau, and Klaus W. Ruprecht. Slow-stimulated multifocal ERG in high- and normal-tension glaucoma. *Doc Ophthalmol*, 112(3):157–168, May 2006.
- [160] A. M. Palmowski-Wolfe, M. G. Todorova, and S. Orgül. Multifocal oscillatory potentials in the ‘two global flash’ mfERG in high and normal tension primary open-angle glaucoma. *Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology*, 2(6):–, 2011.
- [161] T. A. Mai, N. J. Reus, and H. G. Lemij. Diagnostic accuracy of scanning laser polarimetry with enhanced versus variable corneal compensation. *Ophthalmology*, 114(11):1988–1993, Nov 2007.
- [162] Stefano Da Pozzo, Mirko Fuser, Odilla Vattovani, Giuseppe Di Stefano, and Giuseppe Ravalico. GDx-VCC performance in discriminating normal from glaucomatous eyes with early visual field loss. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244(6):689–695, Jun 2006.
- [163] J. H. Chen and L. Xu. Effect of GDx in the early diagnosis of glaucoma. *Int J Ophthalmol*, 10(6):1073–1078, 2010.

-
- [164] Telma Gondim Freitas and Francisco Valter da Justa Freitas. Sensibilidade e especificidade do perímetro de dupla frequência. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 66:423–426, 08 2003.
- [165] M. Marraffa, G. Marchini, R. Albertini, and L. Bonomi. Comparison of different screening methods for the detection of visual field defects in early glaucoma. *International Ophthalmology*, 13:43–45, 1989. 10.1007/BF02028636.

